

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

**EFFECTOS NEUROCOGNITIVOS
DE LA RADIOTERAPIA CONVENCIONAL
EN PACIENTES CON ADENOMAS HIPOFISARIOS**

TESIS DOCTORAL

Beatriz Lecumberri Santamaría

Madrid, 2009

Director: Prof. Dr. Tomás Lucas Morante

D. Tomás Lucas Morante, doctor en Medicina y profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid,

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “EFECTOS NEUROCOGNITIVOS DE LA RADIOTERAPIA CONVENCIONAL EN PACIENTES CON ADENOMAS HIPOFISARIOS”, realizado bajo mi dirección por Dña. Beatriz Lecumberri Santamaría, reúne las condiciones de rigor científico, originalidad, metodología y redacción exigibles en una tesis doctoral.

Por tanto, puede ser leída y defendida para aspirar al título de doctor en Medicina y Cirugía.

En Madrid a dos de Febrero de dos mil nueve.

Fdo: Dr. Tomás Lucas Morante

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi agradecimiento a todas las personas que han colaborado en la realización de esta tesis doctoral, y en especial:

Al Prof. Dr. Tomás Lucas Morante, a quien debo el planteamiento inicial del proyecto y la ayuda constante para su desarrollo posterior en todos y cada una de sus aspectos. Su excelente calidad humana y profesional, gran capacidad docente y dedicación abnegada a sus pacientes, seguirán siendo siempre el mejor ejemplo a seguir.

Al Dr. Javier Estrada, por su inestimable colaboración en la inclusión de pacientes, sus sugerencias en relación al diseño e interpretación de resultados, y su apoyo permanente durante todo el proceso de recogida y análisis de los datos.

Al Dr. José García-Uría, por su excelencia profesional y enorme capacidad de trabajo, que ha permitido acumular experiencia al resto de especialistas implicados en el manejo de pacientes con adenomas hipofisarios en el Hospital Puerta de Hierro.

A los doctores Luis Caballero y Ana Ruiz, por su asesoramiento en la elección y utilización de los tests neuropsicológicos más apropiados para la evaluación de la función cognitiva de estos pacientes.

A Isabel Millán, por su ayuda en el análisis estadístico de los datos de esta tesis y sus útiles enseñanzas en este campo.

Al Servicio de Medicina Nuclear, en especial al Dr. Ortiz Berrocal, por su colaboración en la realización de SPECTs y sus pormenorizados informes.

A la Dra. Magallón, por su cooperación aportando los datos referentes a la radioterapia recibida por los pacientes de este estudio.

Al resto de los miembros del Servicio de Endocrinología y Nutrición de la Clínica Puerta de Hierro, por su colaboración en la recogida de datos y su contribución a mi formación como endocrinóloga.

A todos los especialistas que diagnosticaron y remitieron a sus pacientes con adenomas hipofisarios a la Clínica Puerta de Hierro para ser tratados de su enfermedad, y a todo el personal implicado en el cuidado de estos pacientes.

A todos los pacientes que accedieron a participar en el estudio, por el tiempo y el esfuerzo empleados en la evaluación neuropsicológica.

Al Prof. Dr. Luis Felipe Pallardo, por su apoyo constante e incondicional en el desarrollo de esta tesis doctoral y de mi carrera profesional en el seno de su Servicio.

Muchas gracias a todos

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	17
1.1. ADENOMAS HIPOFISARIOS	18
1.1.1. Epidemiología	18
1.1.2. Etiopatogenia	19
1.1.3. Clasificación	20
1.1.4. Clínica	22
1.1.4.1. Manifestaciones neurológicas	22
1.1.4.2. Manifestaciones endocrinológicas	23
1.1.5. Diagnóstico	24
1.1.5.1. Estudio endocrinológico	24
1.1.5.2. Técnicas de imagen	25
1.1.6. Tratamiento	25
1.1.6.1. Cirugía	26
1.1.6.1.1. Cirugía transesfenoidal	26
1.1.6.1.2. Cirugía transfrontal	29
1.1.6.1.3. Criocirugía	29
1.1.6.2. Radioterapia	29
1.1.6.2.1. Radioterapia convencional	29
1.1.6.2.2. Irradiación con partículas pesadas	32
1.1.6.2.3. Implante de elementos radiactivos	33
1.1.6.2.4. Radiocirugía estereotáxica	33
1.1.6.2.5. Radioterapia estereotáxica fraccionada	34
1.1.6.3. Tratamiento médico	35
1.1.6.3.1. Agonistas dopaminérgicos	36
1.1.6.3.2. Análogos de la somatostatina	37
1.1.6.3.3. Pegvisomant	40
1.1.6.3.4. Ketoconazol	40
1.1.6.3.5. Terapia hormonal sustitutiva	40

1.1.7. Abordaje terapéutico de los adenomas hipofisarios	41
1.1.7.1. Adenomas no funcionantes	41
1.1.7.2. Adenomas productores de PRL	42
1.1.7.3. Adenomas productores de GH	43
1.1.7.4. Adenomas productores de ACTH	43
1.1.7.5. Adenomas productores de TSH	44
1.1.7.6. Adenomas productores de gonadotropinas	45
 1.2. EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN COGNITIVA	 45
1.2.1. Funciones cognitivas generales	46
1.2.1.1. Funciones receptivas	46
1.2.1.2. Memoria	47
1.2.1.2.1. Memoria Visual	48
1.2.1.2.2. Memoria Verbal	48
1.2.1.3. Pensamiento	49
1.2.1.4. Funciones expresivas	50
1.2.2. Situación emocional	50
1.2.4. Función ejecutiva	51
1.2.5. Variables de actividad mental	51
 1.3. EFECTOS NEUROCOGNITIVOS DE LA RADIOTERAPIA CEREBRAL	 52
1.3.1. Mecanismos patogénicos de la radioterapia cerebral	53
1.3.1.1. Daño microvascular	53
1.3.1.2. Disfunción en la neurogénesis y transmisión sináptica	54
1.3.1.3. Influencia de la edad	57
 1.4. FUNCIÓN COGNITIVA EN PACIENTES CON ADENOMAS HIPOFISARIOS	 58
 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	 62
 2.1. JUSTIFICACIÓN	 63

2.2. OBJETIVOS	65
3. PACIENTES Y MÉTODOS	66
3.1. PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO	67
3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	67
3.3. RECOGIDA DE DATOS	68
3.4. MUESTRA Y MARCO DEL ESTUDIO	68
3.5. VARIABLES MEDIDAS Y TÉCNICAS UTILIZADAS	69
3.5.1. Características clínicas	69
3.5.2. Estudios hormonales	69
3.5.3. Pruebas de imagen	71
3.5.3.1. TAC ó RM	71
3.5.3.2. SPECT	71
3.5.4. Tratamientos recibidos	72
3.5.4.1. Protocolo quirúrgico	72
3.5.4.2. Protocolo radioterápico	72
3.5.4.3. Tratamiento médico	73
3.5.5. Puntuaciones en tests neuropsicológicos	73
3.5.5.1. Examen cognoscitivo Mini-Mental	74
3.5.5.2. Test de retención visual de Benton	75
3.5.5.3. Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin	76
3.5.5.4. Test Barcelona	78
3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	78
ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO	81

ANEXO 2: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS	83
ANEXO 3: SUBTEST DE MEMORIA VERBAL DIFERIDA	85
4. RESULTADOS	87
4.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA SERIE	88
4.1.1. Edad	88
4.1.2. Sexo	88
4.1.3. Estado civil	89
4.1.4. Nivel educacional	89
4.1.5. Profesión	90
4.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA SERIE	91
4.2.1. Tiempo de evolución de la enfermedad	91
4.2.2. Manifestaciones clínicas al diagnóstico	91
4.2.3. Tipo de adenoma hipofisario	91
4.2.4. Tamaño tumoral inicial	92
4.2.5. Enfermedades concomitantes	92
4.3. ESTUDIOS HORMONALES	93
4.3.1. Situación hormonal al diagnóstico	94
4.3.2. Situación hormonal tras la cirugía	95
4.3.3. Situación hormonal en el momento de la evaluación neuropsicológica	95
4.4. ACTUACIÓN QUIRÚRGICA	96
4.5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	97
4.6. SPECT	98

4.7. RESULTADOS DE LOS TESTS NEUROPSICOLÓGICOS	99
4.7.1. Mini-Mental	99
4.7.2. Test de Retención Visual de Benton	101
4.7.3. Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin	102
4.7.4. Test Barcelona	103
 4.8. INFLUENCIA DE OTROS FACTORES EN LOS RESULTADOS DE LOS TESTS	 107
4.8.1. Influencia de factores prequirúrgicos	108
4.8.1.1. Tipo de adenoma	108
4.8.1.2. Tamaño tumoral	109
4.8.2. Influencia de la actuación quirúrgica	110
4.8.2.1. Número de cirugías	110
4.8.2.2. Resultados postquirúrgicos	111
4.8.3. Influencia de la situación hormonal en el momento del estudio	112
4.8.3.1. Situación de curación de la enfermedad	112
4.8.3.2. Déficits hipofisarios	113
 4.9. TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO	 114
4.9.1. Forma de administración de la radioterapia	114
4.9.1.1. Dosis total de radioterapia	115
4.9.1.2. Tamaño de los campos de radioterapia	116
4.9.2. Influencia de otros factores en la respuesta a la radioterapia	118
4.9.2.1. Tiempo	118
4.9.2.2. Edad en el momento de la radioterapia	119
4.9.2.3. Diagnóstico	120
 5. DISCUSIÓN	 125
 5.1. ANÁLISIS GENERAL DE LA SERIE	 126

5.2. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LOS TESTS NEUROPSICOLÓGICOS	135
5.3. INFLUENCIA DE OTROS FACTORES EN LOS RESULTADOS DE LOS TESTS	139
5.4. MECANISMOS PATOGÉNICOS DE LA RADIOTERAPIA	142
5.5. APLICABILIDAD CLÍNICA DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO	145
6. CONCLUSIONES	150
7. BIBLIOGRAFÍA	155

ABREVIATURAS

ACTH	Hormona adrenocorticotropa o corticotropina
ADH	Hormona antidiurética
BVRT	Test de Retención Visual de Benton
cGy	Centigrays
CLU	Cortisol libre urinario
CREB	Factor de transcripción ligado a la adenosina monofosfato cíclica
DI	Diabetes Insípida
DXM	Dexametasona
EGF	Factor de crecimiento epidérmico
FGF	Factor de crecimiento fibroblástico
FSH	Hormona folículo-estimulante
GH	Hormona de crecimiento
GHRH	Hormona liberadora de GH
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropinas
HMPAO	D,l- hexametilpropilenoamino oxima
IGF-1	Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1
LH	Hormona luteotropa
LIF	Factor inhibidor de la leucemia
LTI	Lóbulo temporal izquierdo
MBq	Megabequerelios
mCi	Milicurios
MEN-1	Neoplasia endocrina múltiple
MMSE	Examen cognoscitivo Mini-Mental
Neurolite	^{99m} Tc-bicisato
NGF	Factor de crecimiento nervioso
NS	No significativo
P	Significación estadística
PET	Tomografía de emisión de positrones
POMC	Proopiomelanocortina
PRL	Prolactina
PTTG	Gen transformador de tumor primario

Qx	Cirugía
RIA	Radioinmunoensayo
RM	Resonancia magnética
RT	Radioterapia convencional
RQx	Radiocirugía
RTEF	Radioterapia estereotáxica fraccionada
SNC	Sistema nervioso central
SPECT	Tomografía computerizada por emisión de fotón único
SRIF	Factor inhibidor de la liberación de somatotropina
TAC	Tomografía axial computerizada
TSH	Hormona tirotrópica
TTOG	Test de tolerancia oral a la glucosa
WCST	Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin

ICONOGRAFÍA: TABLAS

- Tabla 1.1.** Factores implicados en la patogénesis de los tumores hipofisarios.
- Tabla 1.2.** Clasificación, características clínicas y patológicas de los adenomas hipofisarios.
- Tabla 1.3.** Signos y síntomas por efecto masa de los tumores hipofisarios, según su frecuencia.
- Tabla 1.4.** Tests de despistaje para adenomas hipofisarios funcionantes.
- Tabla 1.5.** Objetivos del tratamiento de los adenomas hipofisarios.
- Tabla 1.6.** Complicaciones de la cirugía transesfenoidal.
- Tabla 1.7.** Riesgos asociados a la radioterapia convencional.
- Tabla 1.8.** Diferencias entre radioterapia convencional, radioterapia estereotáxica fraccionada y radiocirugía.
- Tabla 1.9.** Tratamientos del hipopituitarismo.
- Tabla 4.1.** Comparación de las características demográficas entre el grupo de pacientes radiados y el de no radiados.
- Tabla 4.2.** Comparación de las características clínicas entre los pacientes radiados y los no radiados. $P < 0,05^*$ = diferencia estadísticamente significativa.
- Tabla 4.3.** Comparación de los valores hormonales al diagnóstico entre el grupo de pacientes radiados y el de no radiados.
- Tabla 4.4.** Comparación de los valores hormonales en el momento de la evaluación neuropsicológica entre el grupo de pacientes radiados y el de no radiados.
- Tabla 4.5.** Comparación de los resultados quirúrgicos.
- Tabla 4.6.** Descripción de los pacientes en los que se realizó SPECT y de los hallazgos encontrados.
- Tabla 4.7.** Comparación de los resultados de la valoración por el paciente de pérdida de memoria, recogidos en el Mini-Mental, entre el grupo de radiados y el de no radiados.
- Tabla 4.8.** Comparación de los resultados de la evaluación neuropsicológica entre el grupo de pacientes no radiados y el de radiados, utilizando la prueba U de Mann-Whitney.
- Tabla 4.9.** Coeficientes de correlación con sus grados de significación estadística entre las distintas variables relacionadas con la RT en este estudio. $*p < 0,05$, $**p < 0,01$.
- Tabla 4.10.** Estadísticos descriptivos relativos al tiempo transcurrido entre la cirugía transesfenoidal y la RT, entre la RT y la realización de los tests, y a la edad de los pacientes en el momento de la RT.

ICONOGRAFÍA: FIGURAS

Figura 1.1. Abordaje transesfenoidal para la exéresis de adenomas hipofisarios.

Figura 1.2. Representación esquemática de la administración de la radioterapia convencional.

Figura 1.3. Representación esquemática de la administración de la radiocirugía.

Figura 3.1. Tarjetas-estímulo utilizadas en el test de Wisconsin.

Figura 4.1. Distribución de los pacientes de la serie por edad y sexo.

Figura 4.2. Percentiles alcanzados por cada grupo de pacientes radiados y no radiados en el Mini-Mental.

Figura 4.3. Resultados obtenidos en el BVRT en ambos grupos de pacientes radiados y no radiados en las categorías: a. Número de respuestas correctas, b. Número de errores totales.

Figura 4.4. Percentiles alcanzados en el WCST por los pacientes radiados y los no radiados, en las categorías: a. Errores totales, b. Respuestas perseverativas, c. Errores perseverativos, d. Respuestas de nivel conceptual.

Figura 4.5. Percentiles alcanzados en el subtest de memoria verbal de textos del Barcelona por los pacientes radiados y los no radiados en las categorías: a. Memoria inmediata espontánea, b. Memoria inmediata tras preguntas, c. Memoria diferida espontánea, d. Memoria diferida tras preguntas.

Figura 4.6. Probabilidad de alcanzar puntuaciones superiores al percentil 50 en la categoría de memoria verbal diferida tras preguntas del Barcelona, en los pacientes radiados y los no radiados ($p < 0,01$).

Figura 4.7. Percentiles alcanzados por los pacientes radiados y los no radiados según el tipo de adenoma en las categorías: a. Errores perseverativos del WCST, b. Memoria de textos diferida tras preguntas del subtest de memoria verbal del Barcelona.

Figura 4.8. Percentiles alcanzados por los pacientes radiados y los no radiados según el tamaño tumoral inicial en las categorías: a. Errores perseverativos del WCST, b. Memoria de textos diferida tras preguntas del subtest de memoria verbal del Barcelona.

Figura 4.9. Percentiles alcanzados por los pacientes radiados y los no radiados según el número de cirugías en las categorías: a. Errores perseverativos del WCST, b. Memoria de textos diferida tras preguntas del subtest de memoria verbal del Barcelona.

Figura 4.10. Percentiles alcanzados por los pacientes radiados y los no radiados en la categoría de memoria de textos diferida tras preguntas del subtest de memoria verbal del Barcelona, según los hallazgos en la RM postquirúrgica.

Figura 4.11. Percentiles alcanzados por los pacientes radiados y los no radiados según la situación de curación o persistencia de la enfermedad en el momento de realizar los tests en las categorías: a. Errores perseverativos del WCST, b. Memoria de textos diferida tras preguntas del subtest de memoria verbal del Barcelona.

Figura 4.12. Percentiles alcanzados por los pacientes radiados y los no radiados según la presencia o ausencia de al menos un déficit hipofisario en el momento de realizar los tests en las categorías: a. Errores perseverativos del WCST, b. Memoria de textos diferida tras preguntas del subtest de memoria verbal del Barcelona.

Figura 4.13. Percentiles alcanzados por los pacientes radiados en la categoría de memoria de textos diferida tras preguntas del subtest de memoria verbal del Barcelona, según la dosis total de RT recibida.

Figura 4.14. Probabilidad de alcanzar puntuaciones superiores al percentil 50 en la categoría de memoria verbal diferida tras preguntas del Barcelona, según la dosis total de radioterapia recibida ($p<0,05$).

Figura 4.15. Probabilidad de alcanzar puntuaciones superiores al percentil 50 en la categoría de memoria verbal diferida tras preguntas del Barcelona, en los pacientes radiados, según la presencia y tamaño de los restos tumorales tras la cirugía, valoradas en la RM postquirúrgica ($p<0,01$).

Figura 4.16. Probabilidad de alcanzar puntuaciones superiores al percentil 50 en la categoría de memoria verbal diferida tras preguntas del Barcelona, en los pacientes mayores y menores de 40 años en el momento de la radioterapia ($p<0,01$).

Figura 4.17. Diagramas de dispersión de los resultados del subtest de memoria verbal del Barcelona, en la categoría de memoria diferida tras preguntas, con respecto al tiempo desde la radioterapia hasta la realización de los tests, y a la edad en el momento de la radioterapia, ambas calculadas en años, en los subgrupos de pacientes con acromegalia y enfermedad de Cushing, mediante el método de regresión lineal con un intervalo medio de predicción del 95%.

Figura 4.18. Probabilidad de alcanzar puntuaciones superiores al percentil 50 en la categoría de memoria verbal diferida tras preguntas del Barcelona, en los pacientes con acromegalia y en los pacientes con enfermedad de Cushing, ($p<0,07$).

Figura 4.19. Probabilidad de alcanzar puntuaciones superiores al percentil 50 en la categoría del test de memoria verbal diferida tras preguntas del Barcelona, en los pacientes con acromegalia irradiados antes o después de los 40 años de edad ($p<0,005$).

Figura 4.20. Probabilidad de alcanzar puntuaciones superiores al percentil 50 en la categoría del test de memoria verbal diferida tras preguntas del Barcelona, en los pacientes con enfermedad de Cushing, irradiados antes o después de los 40 años de edad ($p<0,02$).

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ADENOMAS HIPOFISARIOS

1.1.1. Epidemiología

Los tumores hipotálamo–hipofisarios representan entre el 5 y el 20% de todas las neoplasias cerebrales y el 90% de ellos son hipofisarios. Los tumores hipofisarios son prácticamente siempre adenomas. Aunque la invasión histológica de la cápsula y estructuras circundantes es frecuente, sólo en el 0,1-0,2% de los adenomas se desarrollan carcinomas francos con metástasis^{1,2}, por lo que la presencia de sarcomas, carcinomas o lesiones metastásicas es excepcional.

En autopsias no seleccionadas la presencia de tumores hipofisarios es del 10-20 %^{3,4}. La prevalencia de tumores hipofisarios es de 200 por millón de habitantes, con una incidencia de 15 pacientes nuevos por millón de habitantes y por año, cifras notablemente más bajas que los datos provenientes de autopsias, lo cual sugiere que sólo uno de cada 1000 tumores hipofisarios se manifiesta clínicamente.

El pico de incidencia se encuentra entre los 30 y los 60 años, y ocurre antes en las mujeres (20-45 años) que en los hombres (35-60 años), debido a la mayor frecuencia de prolactinomas en mujeres jóvenes⁵. Los tumores hipofisarios son raros en pacientes menores de 20 años, y son predominantemente prolactinomas (86%) ó corticotropinomas (10%)⁶.

Los prolactinomas son los tumores más comunes y representan más del 50% de todos los adenomas hipofisarios, seguidos de los secretores de GH (25%), los no funcionantes (20%) y los secretores de ACTH (menos del 8%). Los tumores productores de TSH y los gonadotropinomas son excepcionales.

En cuanto a la distribución por sexos, en los prolactinomas la proporción mujer/varón es de 20/1, para los tumores productores de ACTH dicha proporción es de 4/1 o 8/1, y para los otros tumores no se ha observado una especial distribución por sexos.

1.1.2. Etiopatogenia

Los adenomas hipofisarios se originan por una lesión primitiva de la adenohipófisis, producida por mecanismos multifactoriales, que incluyen mutaciones cromosómicas precoces iniciadoras que generan células madre hipofisarias mutadas. El desarrollo posterior es favorecido por la acción de señales facilitadoras de la expansión clonal y diversos factores permisivos, como las hormonas hipotalámicas, factores de crecimiento intrahipofisarios y alteraciones en la regulación del ciclo celular⁷. Algunos de estos factores se muestran en la tabla 1.1.

<ul style="list-style-type: none"> • Hereditarios <ul style="list-style-type: none"> MEN-1 Defecto de factor de transcripción (exceso de Prop-1) Complejo de Carney • Hipotalámicos <ul style="list-style-type: none"> Exceso de producción de GHRH o CRH Activación de receptor Deprivación de Dopamina • Hipofisarios <ul style="list-style-type: none"> Mutaciones en la traducción de señal (gsp, CREB) Alteraciones en la acción de factores de crecimiento paracrinós o citoquinas (FGF2, FGF4, LIF, EGF, NGF) Oncogenes activados ó alteraciones en el ciclo celular (PTTG, ras, p27) Acción intrahipofisaria paracrina de hormonas hipotalámicas (GHRH, TRH) Pérdida de función de genes supresores de tumor (11q13; 13) • Ambientales <ul style="list-style-type: none"> Estrógenos Radiación • Periféricos <ul style="list-style-type: none"> Fallo de órgano diana (ovario, tiroides, adrenal)
--

Tabla 1.1. Factores implicados en la patogénesis de los tumores hipofisarios.

1.1.3. Clasificación

Los adenomas hipofisarios se clasifican de acuerdo a su patrón de producción hormonal y a su presentación clínica. Los tumores se clasifican como “funcionantes” cuando producen PRL, GH, ACTH, gonadotropinas o TSH y “no funcionantes” si no existe ningún síndrome clínico aparente, aunque algunos de estos tumores producen subunidades de gonadotropinas.

Las clasificaciones radiológicas y quirúrgicas se basan en la localización del tumor, tamaño, y grado de invasión. Todos los subtipos de adenoma pueden presentarse como microadenomas, definidos como aquellos intraselares y de menos de 1 cm de diámetro mayor, o macroadenomas, aquellos mayores de 1 cm, que generalmente se extienden más allá de la silla turca. El tumor puede alcanzar el seno cavernoso lateral (extensión paraselar), el quiasma óptico (extensión supraselar) o el seno esfenoidal inferior, y según su capacidad para perforar la pared ósea de la silla turca o extenderse fuera de la duramadre, pueden clasificarse en invasivos o no invasivos.

Actualmente para la clasificación histológica de un adenoma hipofisario es necesario recurrir a las técnicas de inmunohistoquímica que permiten la detección de la hormona producida por el tejido, dado que la clasificación tintorial primitiva (acidófilos, basófilos) ha quedado ya obsoleta. Como técnicas de apoyo se emplean la microscopía electrónica, que permite observar la morfología de los gránulos secretores y las organelas, así como las técnicas de hibridación in situ que detectan el mRNA de las hormonas sintetizadas incluso cuando no secreten.

Si bien no puede considerarse una clasificación definitiva, generalmente se acepta la que se presenta en la tabla 1.2, derivada del estudio de Clayton⁸, sobre una población de un millón de habitantes, y de Kovacs y Horvat⁹.

Tipo de adenoma	Incid	Prev	Expresión de RNAm	IHQ	Síndrome clínico
Lactotropo -Escasamente granulado -Densamente granulado	6-10	60-100	PRL	PRL	Hipogonadismo Galactorrea
Somatotropo -Escasamente granulado -Densamente granulado	4-6	40-60	PRL	PRL	Acromegalia o Gigantismo
Mixto			GH, PRL	GH, PRL	Hipogonadismo Acromegalia
Mamosomatotropo -Acidófilo de células primordiales			GH, PRL	GH, PRL	Galactorrea
Corticotropo -Cushing -Corticotropo silente -Nelson	2-3	20-30	POMC POMC POMC	ACTH ACTH ACTH	S. de Cushing Ninguno Signos locales
Tirotropo			TSH	TSH	Hipertiroidismo
Plurihormonal			GH/PRL	GH, PRL, Glicoprot	Mixto
No funcionante, null cell, gonadotropo -No oncocítico -Oncocítico -Gonadotropo			FSH, LH, α sub FSH, LH, α sub FSH, LH	Glicoprot Glicoprot Glicoprot	Silente o fallo hipofisario Fallo hipofisario Silente o fallo hipofisario

Tabla 1.2. Clasificación, características clínicas y patológicas de los adenomas hipofisarios.
 Incid: Incidencia (Nuevos casos /10⁶/año); Prev: Prevalencia (Total de casos/10⁶); IHQ: Inmunohistoquímica.

1.1.4. Clínica

Los adenomas hipofisarios se pueden presentar clínicamente produciendo manifestaciones neurológicas, endocrinológicas, o ambas simultáneamente.

1.1.4.1. Manifestaciones neurológicas

Los macroadenomas y los no secretores tienden a manifestarse por las alteraciones neurológicas y los microadenomas lo hacen por sus signos o síntomas endocrinológicos. Entre las manifestaciones neurológicas del tumor la cefalea es el síntoma más común. Más de la mitad de los pacientes con adenomas hipofisarios refieren cefaleas, generalmente frontales y a veces temporales o retroorbitarias.

Los signos neurooftalmológicos se presentan cuando el adenoma afecta estructuras extraselares en su crecimiento. El cuadro más frecuente consiste en una cuadrantanopsia bitemporal superior, que si continúa progresando puede convertirse en una hemianopsia bitemporal, por compresión de la zona central del quiasma óptico. La alteración de las fibras maculares disminuye también la agudeza de la visión central. Por otro lado la extensión lateral del adenoma con invasión del seno cavernoso puede afectar los pares craneales III, IV y VI, ocasionando ptosis palpebral, midriasis, oftalmoplejía y diplopia.

Raras veces el crecimiento de un tumor es tan extenso como para ocasionar signos de hipertensión intracraneal grave, pero si bloquea el agujero de Monro puede causar hidrocefalia y el consiguiente cuadro de afectación hipotalámica. Cuando el crecimiento invasivo es hacia abajo, la rotura del suelo de la silla turca y la invasión del seno esfenoidal pueden ocasionar rinoliquorrea persistente e incluso, presentación nasofaríngea del tumor. Se han descrito casos en los que el crecimiento tumoral hacia el lóbulo temporal indujo convulsiones y otros con crecimiento frontal que causaron cambios de personalidad.

La necrosis isquémica intratumoral aguda, o apoplejía hipofisaria, causa una sintomatología consistente en un cuadro dramático de cefalea brusca e intensa de comienzo súbito, acompañado de pérdida de visión, desorientación, hipotensión e hipertermia, en algunos casos asociado a desvanecimiento y coma. Entraña un riesgo elevado de pérdida de visión e incluso riesgo vital que exige una intervención médica o quirúrgica inmediata para descomprimir la zona.

Signo o síntoma	Frecuencia (%)
• Alteraciones del campo visual	70
• Hipopituitarismo	75
• Cefaleas	55
• Disminución de la agudeza visual	30
• Apoplejía	5
• Rinorrea de LCR	2
• Hidrocefalia	2

Tabla 1.3. Signos y síntomas por efecto masa de los tumores hipofisarios, según su frecuencia.

1.1.4.2. Manifestaciones endocrinológicas

La hiperprolactinemia tiene efectos directos, como por ejemplo sobre el tejido mamario, produciendo la lactación, y efectos indirectos sobre la secreción de gonadotropinas, que desembocan en un hipogonadismo. En general los prolactinomas son detectados clínicamente en las mujeres debido a la aparición de galactorrea junto con amenorrea, mientras que en hombres, la galactorrea es muy poco frecuente, y los síntomas de impotencia y pérdida de libido son referidos relativamente tarde.

Los tumores somatotropos secretores de GH causan el síndrome clínico de la acromegalia. El exceso de producción de GH estimula la liberación de altas concentraciones de IGF-1 por el hígado, lo que resulta en un sobrecrecimiento de diversos tejidos, que se desarrolla de forma crónica, insidiosa, durante años y conduce a un debilitamiento progresivo del paciente y deformidades corporales características. Sin tratamiento las afectaciones osteoarticulares y neurológicas pueden llegar a ser incapacitantes y la alta frecuencia de complicaciones cardiovasculares origina un acortamiento de la esperanza de vida, siendo la tasa de muertes el doble de la población sana.

Los tumores corticotropos productores de ACTH y otros péptidos precursores derivados de la POMC producen el síndrome de Cushing. Este síndrome de sobreproducción de corticoides suele ser llamativo con obesidad, depresión, osteoporosis, adelgazamiento cutáneo y dificultad para la cicatrización de las heridas. Los adenomas no

funcionantes, pueden producir eventualmente manifestaciones variables de hipopituitarismo al diagnóstico.

1.1.5. Diagnóstico

1.1.5.1. Estudio endocrinológico

La evaluación clínica de cambios compatibles con hipersecreción o hiposecreción de GH, gonadotropinas, PRL o ACTH puede revelar la presencia de alguna secuela que ayude al diagnóstico. Sin embargo, dado que las características clínicas asociadas a los síndromes de hipersecreción hormonal tienen un comienzo insidioso y pueden pasar inadvertidas durante años, se debe realizar siempre un estudio hormonal (tabla 1.3). Niveles de PRL mayores de 200 µg/L sugieren la presencia de un prolactinoma, mientras que niveles inferiores podrían indicar la afectación secundaria del tallo hipofisario por el adenoma. Valores elevados de IGF-1 para la edad y sexo indican la presencia de un adenoma secretor de GH, mientras que la elevación de los niveles de cortisol libre en orina de 24 horas permite diagnosticar una enfermedad de Cushing en la mayoría de los pacientes afectados.

Sospecha	Test	Comentarios
• Acromegalia	-IGF-1	-Interpretar IGF-1 en relación a grupo control de igual edad y sexo
	-TTOG para GH 0,30 y 60´	-Normal: GH suprimida hasta < 1 µg/L
• Prolactinoma	-PRL	-Excluir medicaciones
• Enfermedad de Cushing	-Cortisol libre urinario -Test con 1 mg de DXM a las 23:00 pm -ACTH	-Asegurar correcta recogida -Normal: Cortisol plasmático a las 8:00 am suprimida hasta < 5 µg/dl -Diferenciar adenoma adrenal de ACTH ectópica, o enfermedad de Cushing

Tabla 1.4. Tests de despistaje para adenomas hipofisarios funcionantes.

1.1.5.2. Técnicas de imagen

Ante la sospecha de un tumor hipofisario debe realizarse siempre una RM de la región hipofisaria, dado que es la técnica radiológica que mejor detecta los cambios en tejidos blandos, y que incluye una visualización detallada del tumor y de las estructuras circundantes, como senos cavernosos y esfenoidal, quiasma óptico, hipotálamo y tallo hipofisario^{10,11}. Tras la administración de gadolinio los microadenomas suelen ser hipointensos, comparados con el tejido hipofisario normal, como reflejo probablemente del compromiso de la vasculatura del microadenoma¹². Los macroadenomas, por el contrario, están significativamente más vascularizados que los microadenomas y tienen una mayor afinidad por el gadolinio.

1.1.6. Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de los adenomas hipofisarios se detallan en la tabla 1.5.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> 1• Eliminar o reducir la masa tumoral, con el mínimo daño a los tejidos próximos 2• Corregir los déficits visuales y neurológicos 3• Eliminar la hipersecreción hormonal, si ésta existe 4• Evitar la progresión hacia alteraciones somáticas y metabólicas, o deformidades corporales asociadas a la enfermedad, en caso de existir éstas 5• Preservar el normal funcionalismo de las restantes hormonas hipofisarias 6• Evitar la recidiva del tumor |
|---|

Tabla.1.5. Objetivos del tratamiento de los adenomas hipofisarios.

Para alcanzar todas las metas descritas anteriormente, se dispone de varias modalidades terapéuticas, hecho que ya indica que, en algunos casos, ninguna de ellas es totalmente satisfactoria: cirugía, bien transesfenoidal, transfrontal, o criocirugía, radioterapia en sus diversas formas, y tratamiento médico.

Cada modalidad terapéutica puede utilizarse sola, o en combinación simultánea o sucesiva con otras, sopesándose de forma individualizada los beneficios de cada terapia frente a los posibles riesgos, con el fin de alcanzar los mejores resultados en cada caso.

1.1.6.1. Cirugía

La cirugía hipofisaria se indica para la resección de masas que causan efectos compresivos a nivel central, como terapia primaria para la corrección de la hipersecreción hormonal, a excepción de los prolactinomas, o de forma secundaria en aquellos pacientes resistentes al tratamiento médico.

En 1904, Horsley reportó la resección quirúrgica de un tumor hipofisario a través de un abordaje lateral de la fosa media¹³. El primer abordaje transesfenoidal de un tumor hipofisario, realizado con éxito fue descrito por Schloffer¹⁴ en 1907, y posteriormente refinado por Cushing, el cual, utilizando una incisión sublabial y abordaje endonasal, operó a 231 pacientes entre los años 1910 y 1925, con una baja tasa de mortalidad, 5,6%^{13,15}. Más tarde Ardí mejoró la técnica utilizando un microscopio y fluoroscopia intraoperatoria.

La cirugía transesfenoidal es la más utilizada actualmente en el tratamiento de los adenomas hipofisarios, la transfrontal está indicada en los procesos con difícil acceso por vía transesfenoidal, o con una expansión supraselar muy importante y la criocirugía está prácticamente abandonada debido a sus peores resultados.

1.1.6.1.1. Cirugía transesfenoidal

Iniciada y luego abandonada por Cushing a comienzos de siglo la cirugía transesfenoidal ha experimentado un nuevo auge con la ayuda de la microcirugía, la amplificación de imagen, la antibioterapia y la sustitución hormonal con corticoides. Actualmente está indicada como tratamiento primario de elección para adenomas productores de GH bien delimitados, y adenomas productores de ACTH, TSH y no funcionantes. La intervención se realiza mediante una incisión debajo del labio superior llegando por línea media hasta la silla turca y con visión magnificada por microscopio intraoperatorio.

La meta ideal del tratamiento consiste en la exéresis selectiva del adenoma, preservando tejido hipofisario normal. El tejido adenomatoso suele ser más blando y puede estar netamente separado del normal, de la duramadre selar y del diafragma, aunque existen tumores invasores que requieren una exéresis más radical.

La cirugía transesfenoidal ha reducido notablemente las complicaciones per y postoperatorias, acortando la estancia media hospitalaria, y ha disminuido la tasa de mortalidad de un 1-10% para la cirugía transcraneal hasta un 0-3% para la transesfenoidal. Su eficacia es muy alta para los microadenomas y alta para los macroadenomas, aunque disminuye a medida que aumenta el tamaño del tumor. Este tipo de aproximación disminuye el riesgo de complicaciones gracias a que permite una mayor preservación del tejido hipofisario normal y el cerebro no es manipulado durante la intervención, a diferencia del abordaje transcraneal.

La cirugía transesfenoidal está indicada¹⁶ en los adenomas confinados en la silla, que se extienden al seno esfenoidal con o sin fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR) y en los que muestran extensión supraselar centrada, por amplia que sea; la realización de la maniobra de Valsalva durante el acto operatorio hace que descienda el tumor convirtiéndolo en accesible¹⁷. La apoplejía hipofisaria sería también susceptible de abordaje transesfenoidal. Las extensiones supraselares en reloj de arena, las laterales y las supraselares no centradas no son abordables por esta vía¹⁶. La neumatización incompleta del seno esfenoidal es una contraindicación relativa¹⁶. La intervención es bien tolerada por lo que se puede llevar a cabo en pacientes con estado general subóptimo o de edades avanzadas^{16,18}. Casi la totalidad de los adenomas hipofisarios pueden ser operados por esta vía¹⁹.

Sin embargo, el éxito de la cirugía transesfenoidal depende, en gran medida, de la experiencia y habilidad del neurocirujano, así como del tamaño tumoral, el grado de invasividad, los niveles hormonales prequirúrgicos y las cirugías hipofisarias previas. En los adenomas productores de GH se consigue globalmente la curación en el 60% de los microadenomas bien encapsulados y únicamente en el 30% de los macroadenomas con invasión periférica, según las últimas series publicadas.

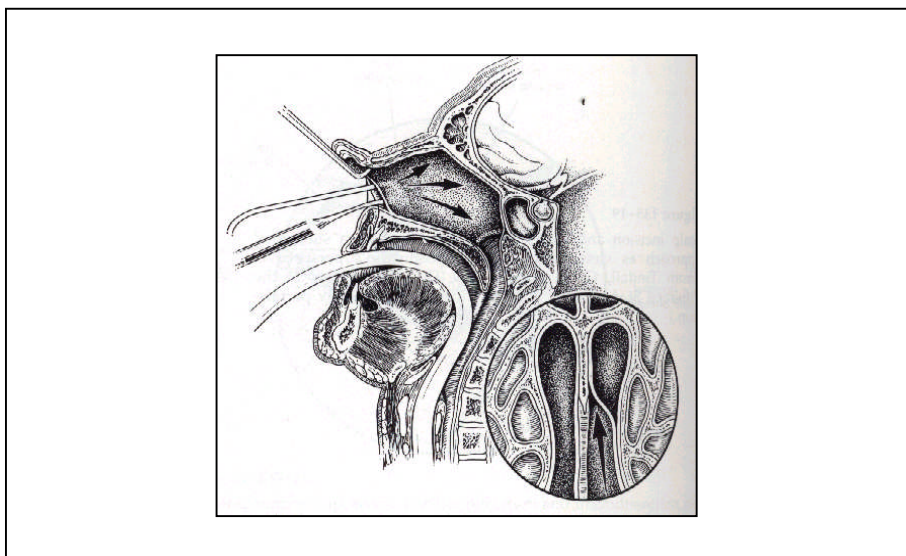


Figura 1.1. Abordaje transesfenoidal para la exéresis de adenomas hipofisarios.

La mortalidad de este tipo de intervenciones es muy baja (<1%), siendo la tasa global de complicaciones del 6,7%, entre las que también podemos encontrar:

- 1• Fístula de líquido cefalorraquídeo
- 2• Meningitis
- 3• Déficits hipofisarios aislados, o incluso panhipopituitarismo, que obliga a tratamiento hormonal sustitutivo de por vida (5 y 21%). En las series más modernas es menor, e incluso algunos autores mantienen que la cirugía transesfenoidal puede mejorar la función hipofisaria^{20,21}
- 4• Afectación campimétrica o de pares craneales
- 5• Diabetes insípida transitoria ó permanente

Tabla 1.6. Complicaciones de la cirugía transesfenoidal.

En las persistencias tras la cirugía la mayoría de los autores no recomiendan reintervención, prefiriéndose otros tratamientos alternativos¹⁷; en los macroadenomas, por ejemplo, las recidivas postoperatorias son la regla, por lo que se suele indicar tratamiento

radioterápico postquirúrgico, sin embargo en esta situación se debe analizar individualmente cada caso.

Una variante de la vía transesfenoidal clásica, la transetmoidal, realizada por muy escasos grupos no ofrece ventajas sustanciales y deja cicatriz externa en la cara.

1.1.6.1.2. Cirugía transfrontal

Se utiliza en la actualidad de forma excepcional cuando la extensión del tumor lo hace inabordable por vía transesfenoidal. Su morbilidad es mayor (10 %) y la mortalidad se sitúa alrededor del 3 %²². Dado el gran volumen de los tumores operados por esta vía, la cirugía casi nunca resulta curativa y debe administrarse radioterapia posterior. En algunas ocasiones el abordaje craneal en un segundo tiempo puede completar la exéresis inicial por vía transesfenoidal.

1.1.6.1.3. Criocirugía

Esta técnica se realiza mediante la introducción de un criófobo a través de la vía transnasal hasta la silla turca. Se empleó por algunos grupos en los años 60 e inicios de los 70²³⁻²⁵ en el tratamiento de la acromegalia. Los resultados son peores que con la cirugía transesfenoidal y las complicaciones mayores por lo que está hoy prácticamente abandonada.

1.1.6.2. Radioterapia

Existen diversos procedimientos para irradiar la hipófisis: Radioterapia convencional, irradiación con partículas pesadas, implante de elementos radiactivos, radiocirugía estereotáxica y radioterapia estereotáxica fraccionada.

1.1.6.2.1. Radioterapia convencional

La radioterapia convencional se lleva utilizando en pacientes con adenomas hipofisarios desde hace más de 100 años²⁶, y es la más ampliamente difundida en la actualidad. Se utiliza tras la cirugía transesfenoidal cuando ésta no logra normalizar los niveles hormonales y aunque en otros tiempos se consideró la terapia primaria de elección

en la acromegalia²⁷⁻³⁶, hoy sólo ante la contraindicación quirúrgica se utiliza como primer tratamiento²².

Consiste en la irradiación del volumen tumoral prequirúrgico, con un margen perilesional de 1 a 2 cm, para lo que inicialmente se utilizaban unidades de Cobalto 60 (telecobaltoterapia), generadoras de rayos gamma, y a partir de la década de los 80, aceleradores lineales, emisores de rayos X (fotones de alta energía). Se administra una dosis total de 4500 a 5000 cGy³⁷⁻³⁸, distribuída en 25 a 30 fracciones, con un fraccionamiento de 150 a 200 cGy por sesión, durante 5-6 semanas³⁷⁻³⁸, a través de una técnica convencional de dos campos laterales, paralelos y opuestos, por lo que los lóbulos temporales recibían una dosis relativamente alta de radiación. Dosis mayores no obtienen beneficios adicionales y aumentan los efectos secundarios^{34,39,40}. Otras secuencias de fraccionamiento (Feek, 250 cGy/día durante 21 días⁴¹, MacLeod 300 cGy/día con 12 a 13 sesiones en 26 a 30 días³⁸), no ofrecen ventajas apreciables salvo la comodidad de un menor número de aplicaciones, si bien tampoco se han encontrado menos efectivas ni con mayores efectos secundarios.

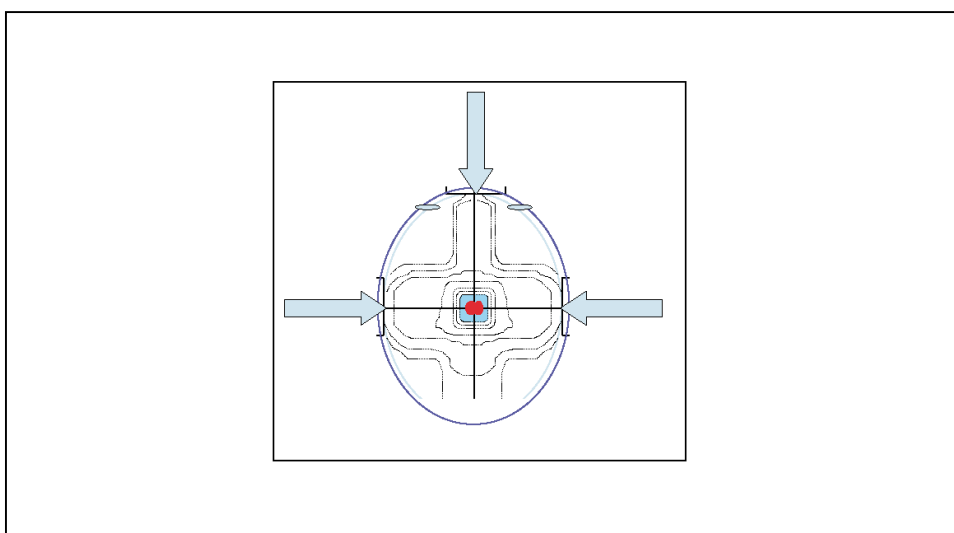


Figura 1.2. Representación esquemática de la administración de la radioterapia convencional a través de tres campos, uno anterosuperior y dos laterales. El tumor hipofisario, señalado en rojo, es el foco de la radioterapia y las líneas punteadas son las líneas de isodosis y de caída de dosis. La cabeza del paciente es inmovilizada durante el tratamiento con una máscara individualizada.

La radioterapia se usa en la actualidad en el tratamiento de pacientes con adenomas hipofisarios, que persisten o reaparecen, después de la cirugía, alcanzando el control tumoral a largo plazo, con técnicas convencionales, en el 80-97% de los pacientes a los 10 años, y el 72-92% a los 20 años. En el caso de la acromegalia el descenso de hormona de crecimiento es, en general, lento, lográndose controlar la enfermedad en el 70 % de los pacientes a los 10 años³⁷. Durante este periodo el proceso mantiene su morbi-mortalidad^{42,43} y la enfermedad cardiovascular progresa⁴⁴. La tasa porcentual de descenso de hormona de crecimiento es constante e independiente de las concentraciones iniciales, tamaño tumoral e invasividad³¹, por lo que tienen mayor posibilidad de normalizar la GH los pacientes que partan de valores más bajos.

Esta modalidad de tratamiento, tiene una serie de desventajas, resumidas en la tabla 1.7, que han propiciado que en los últimos años haya sido desplazada en algunos casos por el tratamiento médico, y han promovido el desarrollo de nuevas formas de irradiación alternativas, como por ejemplo la radiocirugía. Por un lado, debido a su mecanismo de acción, requiere un largo periodo de tiempo hasta que el efecto sea evidente, y puede producir lesiones secundarias del SNC inducidas por radiación. Además, años después de la radioterapia es frecuente la aparición de diversos grados de panhipopituitarismo. Hasta un 80% de los pacientes tienen algún déficit hipofisario a los 10 años⁴⁵⁻⁴⁸, lo que obliga a un tratamiento hormonal sustitutivo de por vida. También es común la alopecia local transitoria en las áreas de entrada de los campos.

Se han descrito sarcomas y otros tumores en el área de la radioterapia. Existen reportados 32 casos de gliomas que aparecieron después de la radioterapia convencional para adenomas y craneofaringioma, con un periodo medio de latencia de 11,5 años desde el diagnóstico inicial⁴⁹. En un meta-análisis sobre los resultados de la radiación en tumores hipofisarios, la ratio de incidencia estandarizada para segundos tumores era aproximadamente de 6 (intervalo de confianza: 3,16-10,69). Este análisis se basó en el diagnóstico de 12 segundos tumores con un periodo de latencia de 6 a 24 años en tres cohortes independientes⁵⁰⁻⁵². Dado que esta complicación, que ocurre en menos del 5% de los pacientes, también es dosis-dependiente, se deben administrar dosis fraccionadas que no excedan un total de 4500 rads. El uso de técnicas de radiación estereotáxicas para irradiar un menor volumen de tejido, incluyendo radiocirugía, radioterapia estereotáxica fraccionada, e irradiación con partículas

pesadas, podría minimizar este efecto adverso. Sin embargo se requieren estudios prospectivos controlados de supervivencia para confirmar esta suposición.

Las alteraciones visuales son raras y aproximadamente un 2% de los pacientes experimentan alteraciones visuales relacionadas con daño del nervio óptico⁵³. El riesgo de daño óptico se minimiza fraccionando las dosis hasta menos de 200 rads por sesión de tratamiento. Sin embargo, se han reportado dos casos de ceguera en pacientes que recibieron 4500 rads en fracciones de 180 rads. La radionecrosis es excepcional, únicamente encontrada con los aparatos antiguos (ortovoltaje), dosis totales altas en dos o más cursos y volumen amplio de irradiación. Mediante RM se documentó necrosis cerebral radioinducida y dosis dependiente en 14 de 45 pacientes que presentaban atrofia del lóbulo temporal y atrofia difusa y quística cerebral⁵⁴.

También se ha reportado disfunción neurocognitiva, especialmente pérdida de memoria⁵⁵, aunque todavía no hay datos concluyentes en este sentido debido a la discordancia de resultados entre los diversos estudios realizados. Este aspecto se trata con más detalle en el apartado 1.4 del presente trabajo.

- 1• Largo periodo de tiempo hasta conseguir resultados
- 2• Algún déficit hipofisario en el 80% de los pacientes a los 10 años
- 3• Alopecia local transitoria en las áreas de entrada de la RT
- 4• Sarcomas y otros tumores en el área de la radioterapia en <5% de los pacientes
- 5• Alteraciones visuales en 2% de los pacientes
- 6• Radionecrosis
- 7• Disfunción neurocognitiva

Tabla 1.7. Riesgos asociados a la radioterapia convencional.

1.1.6.2.2. Irradiación con partículas pesadas

La utilización de partículas pesadas, bien protones (partículas beta) o partículas de helio (partículas alfa), conlleva un elevado coste y solo está disponible en muy pocos centros.

Esta forma de irradiación libera gran cantidad de energía (hasta 120 Gy) en profundidad y muy focalizada⁵⁶⁻⁵⁹. Para Kliman⁶⁰ es la terapia primaria de elección en los tumores intraselares, incluso antes que la cirugía transesfenoidal; sin embargo, no resulta un método adecuado cuando existen expansiones extraselares. Los resultados son buenos y para los defensores de esta terapia el porcentaje de hipopituitarismo es moderado (30 %)⁵⁶ e incluso bajo (9 %)⁶⁰. Se observó lesión oculomotora o de vía óptica en el 3 % de los pacientes⁶⁰.

1.1.6.2.3. Implante de elementos radiactivos

Ha sido una técnica de escasa difusión, sólo entre grupos ingleses y hoy en franca regresión. Combina el abordaje transesfenoidal con la irradiación por colocación de elementos radiactivos, yttrium-90 (Y-90)⁶¹⁻⁶⁴ y más raramente oro 198 (Au-198) que liberan entre 50.000 y 150.000 rads (500 a 1500 Gy) en el tumor⁶³. El procedimiento plantea problemas de colocación de las semillas radiactivas, no mejora los resultados de la cirugía transesfenoidal⁶¹ y añade a las complicaciones de ésta las de la irradiación. En el caso de la acromegalia, el descenso de hormona de crecimiento es lento. El hipopituitarismo es muy prevalente, llegando hasta el 40 % al final del seguimiento⁶³.

1.1.6.2.4. Radiocirugía estereotáxica

Con esta técnica de irradiación se consigue liberar alta energía en un área circunscrita y en una sola sesión. Utiliza nuevas técnicas de planificación y administración, como por ejemplo, arcos no coplanares, ó campos fijos no coplanares, que se pueden conformar, con colimadores circulares, de muy diversos tamaños, o de forma más versátil, con micromultiláminas. Se puede llevar a cabo con una unidad gamma, compuesta por múltiples fuentes de cobalto 60 que convergen en un punto definido (isocentro), que permite la configuración de varios isocentros, pero no la administración de tratamientos fraccionados, o con aceleradores lineales⁶⁵⁻⁶⁷, que producen fotones de rayos X, poseen gran versatilidad, permiten tratamientos fraccionados pero con menor número de isocentros y requieren un recalibrado continuo. No existen diferencias en los efectos físicos o biológicos característicos de los rayos X y los gamma.

Este tratamiento sólo está indicado en lesiones pequeñas, claramente identificables y a más de 5 mm de distancia de la vía óptica. La experiencia es limitada con tan sólo control parcial de la hipersecreción de GH en pacientes con acromegalia^{65,67,68}, pero estudios

preliminares sugieren que produce un descenso más rápido de los parámetros que la radioterapia convencional, induciendo posiblemente menos tasa de hipopituitarismo, debido a la selectividad del abordaje.

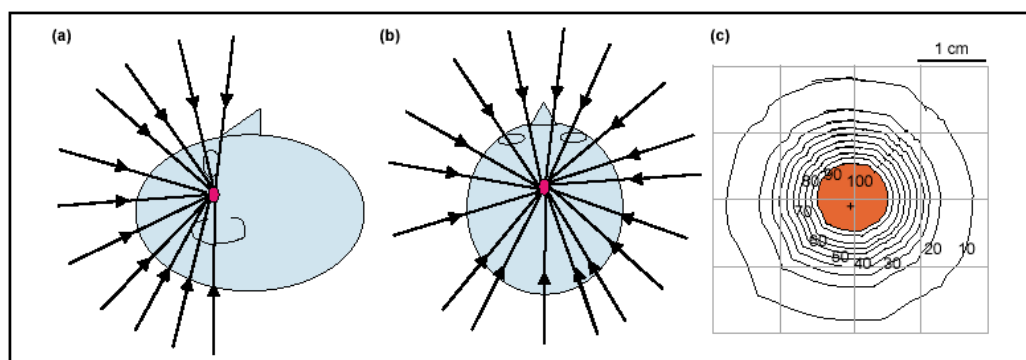


Figura 1.3. Representación esquemática de la administración de una alta dosis de radioterapia hipofisaria en una única sesión (radiocirugía). El tumor hipofisario, señalado en rojo, es el foco de la radioterapia y las líneas de isodosis muestran la rápida caída en la dosis de radiación.

1.1.6.2.5. Radioterapia estereotáxica fraccionada

Es una nueva técnica que combina las ventajas del fraccionamiento convencional con la exactitud y focalización de la radiocirugía estereotáxica. Con ello se consigue, una menor dosis, por unidad de tejido radiado. La experiencia es muy inicial con corto seguimiento de los pacientes que la han recibido⁶⁹⁻⁷¹. Probablemente en los próximos años sustituirá a la radioterapia convencional en el tratamiento de gran número de tumores hipofisarios.

Los pasos previos a la administración de RTEF, son similares a los de la radiocirugía e incluyen la realización de una guía individualizada días antes del tratamiento, de pruebas de imagen en condiciones estereotáxicas, la transmisión de los datos radiológicos al planificador y fusión de las imágenes, la inscripción de la lesión y de los órganos adyacentes con riesgo de morbilidad, una planificación para lograr un mejor control con menor morbilidad y el tratamiento diario ambulatorio que debe hacerse previas verificaciones de control, con el paciente en la unidad 5 días a la semana durante varias semanas.

A pesar de estas similitudes, existen diferencias muy importantes entre la RTEF y la radiocirugía. La RTEF requiere la utilización de una guía recolocable, puede indicarse en lesiones de hasta 6 cm de tamaño, independientemente de su distancia a la vía óptica, e incluir un margen de seguridad de 2 a 5 mm, la definición de la lesión no es tan relevante y se da en varias sesiones con una dosis total de 45 Gy. Por su parte, en la radiocirugía se utiliza una guía estereotáxica fija, que requiere anestesia para su colocación, la lesión debe ser menor de 3 cm, y estar a más de 5 mm de la vía óptica, no admite ningún margen perilesional, requiere una buena definición de la lesión, y se da en una sola sesión, con una dosis de entre 15 y 20 G.

	RT	RTEF	RQx
• Tipo de guía	Recolocable	Recolocable	Estereotáxica fija
• Volumen a radiar	Tamaño tumoral inicial	< 6 cm	< 3 cm
• Distancia a vía óptica	Sin limitación	Sin limitación	A más de 5 mm
• Margen perilesional	Margen 1-2 cm	Margen 2-5 mm	Sin margen
• Gradiente de dosis	Bajo	Elevado	Elevado
• Definición lesional	Menor relevancia	Menor relevancia	Buena
• Fraccionamiento	Dosis fraccionada	Dosis fraccionada	Dosis única
• Dosis total	45-50 Gy	45-50 Gy	15-20 Gy

Tabla 1.8. Diferencias entre radioterapia convencional (RT), radioterapia estereotáxica fraccionada (RTEF) y radiocirugía (RQx).

1.1.6.3. Tratamiento médico

Los tumores hipofisarios generalmente expresan receptores que median en el control hipotalámico de la secreción hormonal. Por ello, ligandos apropiados para el receptor de dopamina D2 y para el receptor subtipo 2 del factor inhibidor de la liberación de somatotropina (SRIF) se emplean para suprimir la hipersecreción de PRL o de GH, para bloquear el crecimiento tumoral y generalmente para disminuir el tamaño del tumor. Recientemente se ha comenzado a emplear un antagonista del receptor periférico para bloquear la acción de la GH sin actuar sobre la fuente hipofisaria del tumor. La ablación

médica de las glándulas diana, incluyendo el tiroides y las suprarrenales puede ser también útil en mitigar el impacto deletéreo de la hipersecreción hormonal tumoral.

1.1.6.3.1. Agonistas dopaminérgicos

Los agonistas dopaminérgicos consiguen reducir los niveles de prolactina y producir una disminución del tamaño tumoral en la gran mayoría de pacientes con prolactinomas, lo que permite utilizarlos como único tratamiento en muchos de estos casos. Por otro lado los agonistas dopaminérgicos estimulan la liberación de de GH en individuos normales, y paradójicamente la suprimen en algunos pacientes con acromegalia⁷², por un mecanismo todavía no aclarado. Los más frecuentemente utilizados son los derivados ergóticos: bromocriptina (Parlodel®), cabergolina (Dostinex®), lisurida (Dopergin®), y uno no ergótico, la quinagolida (Norprolac®).

El tratamiento del prolactinoma se realiza con agonistas dopaminérgicos. La cirugía sólo controla menos de un 30% de los macroadenomas y solo un 60-70% de los microadenomas, con un ulterior 33% de recidivas en éstos. Podremos utilizar bromocriptina en comprimidos de 2´5 y 5 mg, tres veces al día, con dosis máxima de 30-60 mg. También quinagolida en comprimidos de 25 y 75 mg, una vez al día y con dosis máxima de 300 mg, o cabergolina en comprimidos de 0´5 mg sólo dos veces por semana. La dosis intentará normalizar lo más posible la cifra de prolactina, valorando el descenso de tamaño tumoral que se produce hasta en un 80% de los pacientes, con disminuciones del 25 al 75% del tamaño, y a veces superiores. La cirugía se reserva para tumores muy grandes y poco sensibles a los agonistas dopaminérgicos y la radioterapia para el tratamiento de restos postquirúrgicos no accesibles, siempre en combinación con agonistas dopaminérgicos.

Han aparecido numerosas publicaciones encuestando la efectividad de la bromocriptina como terapia de la acromegalia^{22,73,74}, sin embargo las indicaciones del tratamiento con este fármaco se han limitado mucho desde la introducción de los análogos de la somatostatina, pudiéndose probar en aquellos casos con GH muy débilmente elevada tras tratamiento con cirugía con o sin radioterapia, y en los que presenten concomitantemente elevación de PRL.

Su efectividad bioquímica es baja, logrando descender GH a niveles inferiores a 5 µg/L en tan sólo el 20% de los pacientes y normalización de la IGF-I en el 10%. La mejoría

clínica, sin embargo es mucho mayor (61%), sobre todo en cuanto a reducción de tejidos blandos. Las dosis requeridas son medias-altas, entre 20 y 60 mg/día, aunque dosis superiores a 20-30 mg no suelen aportar mayores beneficios y aumentan los efectos secundarios. Para aumentar la tolerancia a la droga, la terapia debe iniciarse con dosis muy bajas (1,25 mg/día), que se incrementan muy paulatinamente y tomarla siempre con alimento²². Existe una forma de bromocriptina en microesferas para aplicación intramuscular que se administra cada 3-4 semanas.

Tras la supresión del fármaco se produce siempre la recidiva clínica y bioquímica de la enfermedad, y a diferencia de lo que ocurre con los prolactinomas, el tratamiento con bromocriptina no reduce los tumores secretores de GH más que excepcionalmente⁷³⁻⁷⁴. Se discute si la respuesta aguda al fármaco predice la crónica²². Otros agonistas dopaminérgicos menos utilizados son el pergolide mesilato, el lisuride, a dosis de 0,4 a 3 mg/día; tienen efectos análogos a la bromocriptina y deben tomarse en una o dos dosis diarias. La cabergolina tiene la ventaja de administrarse en una o dos tomas semanales de 0,5 a 1 mg. Se han ensayado algunos agonistas dopaminérgicos que no son derivados ergotamínicos como el CV 205-502 (quinagolide).

1.1.6.3.2. Análogos de somatostatina

Los análogos de la somatostatina (Octreótido), con las nuevas fórmulas de liberación retardada (Octreótido Lar y Lanreótido) constituyen actualmente la forma más efectiva de tratamiento médico de la Acromegalia. La Somatostatina endógena tiene un efecto inhibidor natural sobre la secreción de GH, (por parte tanto de tejido normal, como de adenomas productores de GH), de glucagón e insulina, sin embargo, no se utiliza como tratamiento de la Acromegalia debido a su corta vida media, al efecto rebote de la GH que ocurre al terminar su acción, y a sus efectos inhibidores de la liberación de insulina.

A partir de 1983-84 se dispuso de un análogo de la somatostatina, el Octreótido, de 8 aminoácidos, con vida media más larga (120 minutos cuando se administra por vía subcutánea) y con una potencia inhibidora de 40 a 45 veces mayor sobre la GH, 1,5 a 3 mayor sobre la insulina y 11 mayor sobre el glucagón²², comparada con la de la somatostatina natural, rápido comienzo de acción, de minutos, duración de 4 a 12 horas²² y sin rebote subsiguiente, que se viene empleando desde entonces en el tratamiento de la acromegalia, y sobre cuya efectividad se han realizado numerosos estudios.

En un principio se utilizó cada 6-8 horas, por vía subcutánea y a unas dosis que oscilaban entre 300 y 1500 µg. al día, con buenos resultados, (descensos de GH a niveles inferiores a 5 µg/L en el 50% de los pacientes y normalización de la IGF-I en más del 40²²), pero actualmente se disponen de formas de liberación retardada, Octreótido Lar, que se administra por vía intramuscular cada 28 días. Existen fuertes variaciones individuales entre pacientes en cuanto a la intensidad y la duración de la respuesta, hecho que se ha relacionado con el número y la distribución de receptores de somatostatina en el tumor. La mejoría clínica tras la administración del fármaco es rápida y notable y es especialmente efectivo para la cefalea²².

El octreótido inhibe la secreción de TSH, aunque no tiene trascendencia clínica sobre la función tiroidea²². La secreción de prolactina sólo es inhibida cuando existe hiperprolactinemia²² y la de insulina de forma muy transitoria (2-3h), lo que ha propiciado que el fármaco se administre alejado de las comidas. En la mayoría de los pacientes, este hecho no tiene traducción sobre los niveles glucémicos. La secreción de glucagón es también inhibida por este compuesto²².

Desde los primeros estudios, se apreció una reducción del tamaño del tumor hipofisario en algunos de los pacientes tratados con octreótido, hecho constatado por muchos autores posteriormente. Este efecto aunque indudablemente atribuible al fármaco, es difícil de cuantificar puesto que muchos de los enfermos que lo experimentaron habían recibido terapias anteriores con acción potencial sobre el tamaño tumoral. Entre un 30 y un 75% (media 50%) de los pacientes tratados experimentan alguna reducción del adenoma cuya intensidad oscila entre el 17 y el 70% (media 30%). Esta reducción suele ser precoz y continúa por unos meses²². Algunos autores han implicado a esta disminución del tamaño y a la menor consistencia del tumor en una mejoría de los resultados de la cirugía transesfenoidal posterior. Anatomopatológicamente, los tumores tratados con octreótido muestran una disminución del volumen celular tanto nuclear como citoplásmico y algún grado de fibrosis perivascular.

Un escaso número de pacientes (menos del 10%), no responden al tratamiento con octreótido, a pesar del aumento de la dosis²². Este hecho pudiera estar en relación con un escaso número de receptores para la somatostatina en la célula tumoral. Se ha descrito una potenciación de las acciones del octreótido al asociarlo con bromocriptina²². Algunos estudios sugieren que la administración subcutánea continua o en intervalos muy frecuentes (cada 1-2

horas) mejora la respuesta requiriendo dosis menores. Por otro lado, el tratamiento con octreótido es también efectivo en la acromegalia producida por secreción tumoral ectópica de GH-RH. El octreótido es activo por vía oral aunque se requieren dosis de 4 a 8 mg. cada 8 horas.

La Lanreótida es también un octapéptido que se presenta en formulación depot, encapsulado en microesferas de copolímero de polilactide-poliglicolide. Cada inyección contiene 30 mg de producto activo y administrada por vía intramuscular proporciona niveles terapéuticos durante 10-14 días. En los estudios hasta ahora publicados consigue descender GH a niveles inferiores a 5 µg/L en más del 40% de los pacientes y normalizar las cifras de IGF-I en el 30%. Su potencia y efecto sobre la reducción tumoral está menos analizada pero parece similar a la del octreótido. Los efectos secundarios son análogos a los del octreótido pero sólo se presentan 24-72 horas tras la inyección. Su capacidad de inducir litiasis parece menor aunque los tratamientos han sido menos prolongados. Ofrece la ventaja de su administración cada 10-14 días.

Otro nuevo preparado, el Autogel, se administra de forma subcutánea profunda en región glútea, a unas dosis que oscilan entre 60 y 120 mg, con intervalo de aplicación entre 28 y 56 días, siendo su potencia en 60, 90 y 120 mg cada 28 días, equiparable o incluso superior a la de la lanreótida, utilizada a dosis de 30 mg cada 14, 10 y 7 días, respectivamente, ofreciendo un mejor control de los niveles de GH e IGF-1, con efectos secundarios similares, según un estudio multicéntrico europeo publicado en el 2002⁷⁵.

Los análogos de somatostatina están indicados en pacientes que por diversos motivos no pueden ser intervenidos quirúrgicamente, y en aquellos no curados tras la cirugía, que han sido tratados con radioterapia, con el fin de controlar los niveles de GH y los problemas metabólicos, hasta que se manifiesten los efectos de la radiación⁷⁶. Se han recomendado también como preparación prequirúrgica, especialmente en caso de tumores grandes, con invasión del seno cavernoso, o de otras zonas de difícil acceso, por su propiedad de reducir y hacer más compacto el tumor, así como de mejorar el estado general del paciente de cara a la anestesia⁷⁷ y cirugía. Por último, se postula su papel como tratamiento inicial de los adenomas secretores de tamaño discreto, en lugar de la cirugía, dado que el Octreótido es más eficaz en los microadenomas.

El Pasireotide (SOM230) es un nuevo ciclohexapéptido análogo de la somatostatina desarrollado como seguimiento del octreótido, con un perfil endocrino

superior ya que exhibe una afinidad elevada por cuatro de los cinco receptores conocidos de la somatostatina humana (sst-1-5). Es bien tolerado a dosis de hasta 600 y 900 µg dos veces al día en pacientes con acromegalia y enfermedad de Cushing respectivamente, aunque su experiencia en el uso clínico todavía es limitada.

1.1.6.3.3. Pegvisomant

El Pegvisomant⁷⁸ (Somavert®), es un nuevo compuesto desarrollado a partir de la modificación en la estructura nativa de la molécula de GH, que bloquea sus receptores, consiguiendo de esta forma normalizar los niveles de IGF-1, manteniendo elevados los de GH. Estudios preliminares sugieren que, a pesar de lo que podría esperarse, la utilización de este fármaco no aumenta el tamaño del tumor. Muy ocasionalmente se han administrado citostáticos en la acromegalia.

1.3.6.3.4. Inhibidores enzimáticos de la síntesis de cortisol

Entre los inhibidores enzimáticos de la síntesis del cortisol, utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Cushing el más utilizado es el Ketoconazol (Panfungol®), aunque también se dispone de Aminoglutetimida (Orimeten®), Metirapona (Metopirone®) y Mifepristona (Mifegyne®). El Ketoconazol es un antifúngico que inhibe el primer paso de la conversión de colesterol a pregnenolona. Durante su uso es preciso monitorizar la función hepática y hay que tener en cuenta que puede disminuir de forma paralela la síntesis de testosterona y que es teratógeno. La aminoglutetimida es un anticonvulsivante que inhibe también el primer paso de la síntesis de cortisol y que como complicaciones puede producir, entre otros, somnolencia, rash y prurito. La metirapona inhibe la 11-beta-hidroxilasa y se trata, sobre todo, de un tratamiento adyuvante. Por último, la Mifepristona (RU-486) es un agente antiprogestacional que en dosis muy superiores compite con los glucocorticoides por su receptor. Sólo se utiliza en pacientes muy graves, de forma aguda.

1.3.6.3.5. Terapia hormonal sustitutiva

El hipopituitarismo se trata habitualmente reemplazando las hormonas de las glándulas periféricas; sólo excepcionalmente se utilizan hormonas tróficas hipofisarias o

hipotalámicas como, por ejemplo, en el reemplazamiento de la hormona de crecimiento que ha de hacerse con la propia hormona (tabla 1.9).

Déficit	Preparados
• Adrenal	- Hidrocortisona: Dosis total de reemplazamiento: 15-30 mg/día - Prednisona: Dosis total: 5-7,5 mg/día
• Tiroideo	- Tiroxina: 100 a 150 µg/día
• GH	- 0,2-0,6 mg/día (0,4-1,5 unidades/día)
• Gonadal	<ul style="list-style-type: none"> • Hombre <ul style="list-style-type: none"> - Sustitución hormonal: testosterona - Espermatogénesis: LHRH/gonadotropina coriónica+FSH (recombinante) • Mujer <ul style="list-style-type: none"> - Sustitución hormonal: estrógenos/gestágeno - Inducción de ovulación: clomifeno/LHRH/gonadotropina coriónica+FSH (recombinante)

Tabla 1.9. Tratamientos del hipopituitarismo.

1.1.7. Abordaje terapéutico de los adenomas hipofisarios

1.1.7.1. Adenomas no funcionantes

El tratamiento de los adenomas no funcionantes es fundamentalmente quirúrgico. Se han ensayado algunos tipos de tratamiento medico con escasos resultados. En algunos casos el tratamiento con bromocriptina ha disminuido moderadamente el tamaño tumoral, no obteniéndose resultados en la mayor parte de los casos. Los agonistas de la somatostatina, como el octreótido, han mejorado la visión en algún paciente, pero la respuesta es muy heterogénea. Por su parte, los agonistas del GnRH apenas tienen efecto sobre la reducción de la masa tumoral en los gonadotropinomas silentes.

El tratamiento quirúrgico se efectúa con cirugía transesfenoidal, o en su caso transfrontal, si se considera imposible la extracción del mismo por vía transesfenoidal. La

ausencia de restos tumorales postquirúrgicos implica un buen pronóstico, teniendo que tratar únicamente el hipopituitarismo postoperatorio²⁰. Si existen restos tumorales, deben ser vigilados con RM periódicamente y ser tratados con radioterapia sólo si crecen.

Actualmente no se recomienda tratar con radioterapia de forma sistemática todos los restos tumorales, ya que muchos de ellos permanecen quiescentes, no siendo necesario nuevo tratamiento. La efectividad de la radioterapia posterior es idéntica a la aplicada profilácticamente.

1.1.7.2. Adenomas productores de PRL

La eficacia de los agentes agonistas dopaminérgicos hace que sean el tratamiento de elección de los prolactinomas. La cirugía en un macroprolactinoma no erradicará la hiperprolactinemia en un elevadísimo porcentaje de los casos y nos veremos obligados a utilizar agonistas dopaminérgicos con posterioridad. La cirugía debe ser reservada a grandes tumores, que no responden adecuadamente a los agentes dopaminérgicos y plantean problemas de compresión. Los agonistas dopaminérgicos reducen el tamaño tumoral en un 80% de los casos en una proporción variable del 25 al 75% del tamaño. Existen algunas resistencias a los mismos, que alguna vez se sobrepasan cambiando de preparado.

El microprolactinoma teóricamente sería de indicación quirúrgica, pero la experiencia demuestra que sólo se consigue controlar la hiperprolactinemia en un 50-60% de los casos, produciéndose además recidivas en un 35% de los casos inicialmente curados. Los microprolactinomas también se tratan actualmente con agonistas dopaminérgicos⁴. La eficacia de los tres agonistas dopaminérgicos utilizados, bromocriptina, cabergolina y quinagolida es similar. Los agonistas posteriores a la bromocriptina tienen menos efectos secundarios y se administran con menos frecuencia ya que, mientras que habitualmente la bromocriptina requiere tres tomas diarias, la quinagolida se administra una vez al día, y la cabergolina dos veces por semana. La bromocriptina ha demostrado no ser nociva para el feto en más de 6000 gestaciones. La experiencia de la cabergolina es positiva aunque en menos número de casos. La radioterapia en cualquiera de sus formas es de uso excepcional en el prolactinoma y generalmente es complementaria a la cirugía.

1.1.7.3. Adenomas productores de GH

La cirugía transesfenoidal continúa siendo actualmente el método de elección, y el único procedimiento que produce curación definitiva a corto plazo. La curación estricta se define por normalidad de la cifra de IGF-I y normalización de la GH a la sobrecarga oral de glucosa. Los microadenomas, poco frecuentes, pueden tener porcentajes de curación cercanos al 80-90%, mientras en los macroadenomas, especialmente en los que presentan grandes extensiones extraselares o invaden el seno cavernoso, el porcentaje de curación es inferior al 50%. No obstante la reducción del tamaño tumoral y la disminución de la cifra de GH, que produce la cirugía, tienen un claro valor para la mejor aplicación de tratamientos posteriores.

Una corriente de opinión considera que los pacientes deben ser tratados únicamente con análogos de la somatostatina de larga duración (lanreótido u octreótido-lar) de por vida. Con ello no se trata el tamaño tumoral, y además no todos los pacientes responden adecuadamente pudiendo desarrollar efectos secundarios que desaconsejarían su uso. En conjunto, la relación precio/calidad del procedimiento no es favorable en muchos casos.

Tras el fallo (total o parcial) de la cirugía se puede utilizar radioterapia, seguida de tratamiento con lanreótido-octreótido mientras hace efecto la misma, que suele requerir una media de 7 años^{45,49}. Ambos preparados mejoran la sintomatología clínica y consiguen la normalización de la cifra de GH-IGF1 en un 70% de los casos con disminuciones menos significativas en el resto y con efectos secundarios tolerables, como flatulencia, molestias abdominales y litiasis biliar. La radiocirugía parece inducir un efecto mucho más rápido si es posible su aplicación (diámetros tumorales de menos de 3 cm y alejados 10 mm o más del quiasma). Será preciso también, tras la cirugía, tratar el cuadro de panhipopituitarismo y de diabetes insípida postquirúrgica, en caso de estar presentes.

En definitiva, la cirugía transesfenoidal sigue siendo el método inicial de elección, en la mayoría de los casos, ya que en manos expertas consigue curar definitivamente un 80-90% de los microadenomas y menos del 50% de los macroadenomas, si aplicamos criterios de curación tan estrictos como los del diagnóstico^{79,80}.

1.1.7.4. Adenomas productores de ACTH

El tratamiento de elección de la enfermedad de Cushing es la adenomectomía por vía transesfenoidal. Con ella se consiguen curaciones en un 90% de los casos de microadenoma y en menos del 50% de los macroadenomas, existiendo una proporción de recidivas del 15%. A pesar de la falta de acuerdo en relación a la definición de curación, en décadas precedentes se ha aceptado como criterio de curación la producción de hipocortisolismo (cortisol plasmático bajo o indetectable, CLU muy bajo), que requiere tratarse con hidrocortisona hasta la recuperación del eje. Si el paciente queda normocortisolémico las posibilidades de recidiva son mayores, aunque algunos no recidivan. Sin embargo, Estrada y cols⁸¹ han demostrado como la normalización completa de la función adrenocortical (niveles normales de cortisol plasmático y urinario, y recuperación del ritmo circadiano y de la respuesta normal al estrés, medible mediante test de supresión con 1 mg de DXM nocturna y de estímulo mediante el test de hipoglucemia insulínica) que va siempre precedida de hipocortisolismo postquirúrgico se asocia a una tasa muy baja de recurrencias y debería ser considerada por ello el principal criterio de curación en la enfermedad de Cushing a juicio de los autores.

Ante la ausencia de curación o la recidiva, se debe indicar radioterapia. La radioterapia convencional ha demostrado ser bastante efectiva, consiguiéndose normocortisoluria y nueva supresibilidad con dexametasona en un 80-90% de los casos entre los 6 y 60 meses. Mientras se espera el efecto de la radioterapia el paciente debe mantenerse normocortisolúrico en lo posible, lo que habitualmente se consigue con la administración de ketokonazol. La adrenalectomía bilateral debe ser el último recurso en el tratamiento de la enfermedad de Cushing que algunas veces puede fallar también por la presencia de restos suprarrenales ectópicos y sobre todo puede inducir crecimiento y conducta agresiva del tumor hipofisario que no se ha podido tratar, constituyendo el llamado síndrome de Nelson.

1.1.7.5. Adenomas productores de TSH

El tratamiento es inicialmente quirúrgico. Tras el fallo, total o parcial, de la cirugía se debe aplicar radioterapia. Los análogos de la somatostatina, consiguen normalización de las cifras de T4 libre y TSH en un 80% de los casos y disminución apreciable del tamaño

tumoral en un 50-75% de los casos. Se pueden emplear tras la cirugía mientras se espera el efecto de la radioterapia, existiendo partidarios de su uso aislado indefinido.

1.1.7.6. Adenomas productores de gonadotropinas

El tratamiento es con cirugía, en su caso, seguida de radioterapia. Se han ensayado tratamientos con agonistas dopaminérgicos y análogos del GnRH, con pobres resultados.

1.2. EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN COGNITIVA

La observación directa del funcionamiento integrado del cerebro humano vivo no es actualmente posible, aunque diversas técnicas en evolución nos están acercando a este objetivo. Por ello, el conocimiento que tenemos en la actualidad del estado de funcionamiento cerebral procede de los resultados de métodos indirectos de exploración, entre los que encontramos antiguas técnicas radiográficas, ya en desuso, como la neumocencefalografía, las más modernas TAC o RM, aquellas que permiten ver los vasos sanguíneos cerebrales (angiografías, arteriografías, venografías), y las tradicionales radiografías craneales. El cerebro también puede ser examinado a través del estudio de su actividad eléctrica, gracias a la electroencefalografía, o a las técnicas de potenciales evocados. Nuevas técnicas no invasivas, como la medida del flujo cerebral regional, el PET, el SPECT y la RM funcional visualizan directamente el metabolismo cerebral.

La evaluación neuropsicológica es otro método de examinar el cerebro, a través del estudio de la expresión conductual de las alteraciones cerebrales. La neuropsicología clínica es una ciencia aplicada que se utiliza con fines diagnósticos, para facilitar la atención y el cuidado de cada paciente, desarrollar programas de tratamiento y evaluar sus resultados, y en investigación. La premisa actualmente aceptada en neuropsicología reconoce que el daño cerebral es un fenómeno multidimensional medible, cuyo estudio requiere un abordaje también multidimensional.

Las repercusiones conductuales del daño cerebral varían en función de la naturaleza, extensión, localización y duración de la lesión y de la edad, sexo condición física y situación psicosocial del paciente. El efecto perjudicial de la mayoría de las

lesiones cerebrales normalmente engloba los tres sistemas funcionales en los que se puede conceptualizar la conducta⁸²: *cognición*, o aspecto de manejo de la información de la conducta, *emotividad*, que afecta a los sentimientos y a la motivación, y *funciones ejecutivas*, que tienen que ver con el modo en que la conducta es expresada. Existen además características de la conducta que afectan a la eficiencia de los procesos mentales, y que estando íntimamente relacionadas con las operaciones conductuales, no tienen un único producto conductual final. Estas variables de actividad mental pueden clasificarse en tres categorías: *nivel de conciencia*, *atención* y *tasa de actividad*.

1.2.1. Funciones cognitivas generales

Existen cuatro clases principales de funciones cognitivas, las *funciones receptoras*, que incluyen la habilidad de seleccionar, adquirir, clasificar e integrar la información, la *memoria y el aprendizaje*, referidas al almacenamiento y recuperación de la información, el *pensamiento*, que concierne a la reorganización mental de esta información, y las *funciones expresivas*, o medios a través de los cuales la información es comunicada⁸³. Cada una de ellas se compone de varias actividades concretas con organizaciones neuroanatómicas propias y todas ellas actúan de forma conjunta y coordinada, de manera que inicialmente, la actividad cognitiva se atribuyó a una sola función, la inteligencia⁸⁴. Sin embargo, estudios neuropsicológicos iniciales detectaron afectación diferencial de distintas actividades cognitivas en sujetos con distintos tipos de lesiones⁸⁵, y trabajos posteriores demostraron que este deterioro diferencial también ocurre con la edad.

1.2.1.1. Funciones receptoras

La entrada de información en el centro de procesamiento central procede de la estimulación sensorial, a través de una percepción, que consiste en la integración de impresiones sensoriales en datos neurológicamente reconocibles dentro de la memoria. Se han identificado 20 modalidades sensoriales diferentes. La función perceptiva incluye, receptividad, reconocimiento, discriminación, modelaje y orientación. Los trastornos en el procesamiento activo de las sensaciones, es decir en la integración perceptiva, aparecen como defectos de reconocimiento, denominados agnosias. El contenido específico de cada tipo de agnosia depende de las funciones específicas que asientan sobre el área lesionada.

1.2.1.2. Memoria

El sistema de memoria del lóbulo temporal medial es crucial en la adquisición de nueva información, así como en su almacenamiento y recuperación y se ha demostrado que es particularmente susceptible a los efectos perjudiciales de la radioterapia.

Los componentes del sistema de memoria del lóbulo temporal medial son el hipocampo, el córtex entorhinal, el córtex perirhinal y el córtex parahipocámpico. Todas estas áreas tienen extensas conexiones con el neocórtex. La información es percibida por el neocórtex y entonces transmitida al córtex perirhinal o hipocámpico, de donde pasa a través del córtex entorhinal al giro dentado y a las regiones CA3 y CA1 del hipocampo. Posteriormente la información es procesada en el hipocampo y sale a través del subiculum y córtex entorhinal retornando a través de diferentes proyecciones al neocórtex, donde se almacena. El hipocampo y el córtex adyacente integran y procesan la información percibida en una única experiencia que puede ser recordada. La memoria declarativa, el recuerdo consciente de hechos y eventos, depende de la integridad del hipocampo. Por ello el daño sobre el hipocampo y córtex circundante produce alteraciones de la memoria y demencia.

El análisis neuropsicológico de la memoria se puede dividir en tres fases: *memorización, almacenamiento y rememoración*. La memorización se refiere al conjunto de procesos que permiten la formación de trazos mnésicos, que se realizan gracias a la adquisición y mantenimiento de una determinada información. Dado que presenta un curso temporal, permite la evaluación diferencial de dos fases fundamentales. La primera es la *memoria inmediata*, aquella que dura de 1 a 2 minutos tras la estimulación sensorial inicial, y posee una capacidad limitada y sensibilidad máxima a toda interferencia, y la segunda la *memoria de fijación*, que se puede evaluar después de tres minutos del estímulo inicial, tras interferencia, y requiere una codificación con tratamiento específico de la información. Ambas dependen principalmente de la activación electroquímica a nivel sináptico.

El almacenamiento, tanto a corto (desde 1 minuto a 1 hora) como a largo plazo (meses y años tras la fijación del recuerdo), se refiere a la conservación de la información y se basa en procesos de consolidación y reconstrucción, o integración de las huellas mnésicas nuevas en las antiguas, que incluyen cambios neuroquímicos y estructurales semipermanentes a nivel neuronal y sináptico. Una vez que las asociaciones de neuronas

corticales de cada nuevo circuito temporal se han consolidado gracias a su repetida activación, la información tiende a independizarse del hipocampo y almacenarse en las áreas del córtex donde se recibió inicialmente la información sensorial que originó la memoria (córtex occipital para la memoria visual y temporal para la auditiva), constituyendo la *memoria a largo plazo*. Por ello las lesiones bilaterales hipocámpicas evitarán la formación de las memorias a largo plazo (amnesia anterógrada) pero no eliminarán aquellas codificadas antes del daño y las lesiones que asientan en los lóbulos temporales, respetando el hipocampo, producirán el efecto contrario, afectando más a los recuerdos antiguos que a los nuevos (amnesia retrógrada). La rememoración permite la utilización de la información almacenada mediante la recuperación del recuerdo y su selección en función de circunstancias externas y objetivos, y parece basada en principios de reconocimiento y asociación.

1.2.1.2.1. Memoria Visual

El procesamiento cortical de la información visual se organiza mediante dos sistemas que se encargan de discriminar el objeto y su emplazamiento. El sistema o vía central (occípitotemporal) transcurre a través del fascículo longitudinal inferior, permite que la información visual alcance la corteza inferotemporal y está implicada en el reconocimiento y categorización de los objetos. El sistema o vía dorsal (occípitoparietal) transcurre por el fascículo longitudinal superior.

Las pruebas de memoria verbal valoran capacidades perceptivas, retención y capacidades prácticas y constructivas, por lo que en su interpretación se deben diferenciar los trastornos de memoria con los prácticos constructivos. En estas pruebas el componente práctico tiene un peso específico en los individuos de baja escolarización.

1.2.1.2.2. Memoria Verbal

De entre el gran número de tests que evalúan la memoria verbal, sólo unos pocos se han utilizado lo suficiente como para aportar normas fiables; su utilidad sigue siendo relativa y la elección de uno en concreto depende del juicio clínico del investigador. En general, cuando existen defectos, el paciente evoca un número menor de fragmentos o

unidades de textos presentados, y el defecto tiende a ser más evidente en la repetición diferida. En las fases agudas de la enfermedad pueden aparecer evocaciones fabulatorias.

1.2.1.3. Pensamiento

Cualquier operación mental que relacione dos o más unidades de información explícita (ej: cálculo aritmético) o implícitamente (ej: juicios comparativos) puede definirse como pensamiento. Una gran variedad de procesos cognitivos son englobados bajo esta definición, como el cálculo, razonamiento y juicio, formación de conceptos, abstracción, generalización y síntesis, clasificación, organización, planificación y resolución de problemas. La naturaleza de la información y de la operación son las que determinan la categoría del pensamiento.

Las funciones cognitivas superiores se caracterizan por un mayor grado de abstracción (medido en base a la complejidad de los conceptos manejados) y son sensibles al daño cerebral difuso, incluso cuando la mayoría de funciones receptivas, expresivas o de memoria se mantienen intactas, así como a daños en áreas limitadas y funcionalmente menos influyentes del cerebro. De forma inversa, las funciones superiores pueden permanecer indemnes en presencia de disfunciones expresivas, receptivas, o de memoria, aunque la resolución de problemas requiere habitualmente un correcto funcionamiento de las funciones ejecutivas. A diferencia de otras funciones cognitivas el pensamiento no está circunscrito a ningún sistema neuroanatómico concreto, sin embargo, las operaciones de cálculo pueden verse afectadas de forma específica por lesiones cerebrales localizadas y esta vulnerabilidad ha revelado la presencia de al menos tres aspectos dentro de la actividad aritmética mental, cada uno de los cuales, al resultar alterado da lugar a un tipo específico de acalculia.

1.2.1.4. Funciones expresivas

Las funciones expresivas como hablar, dibujar o escribir, gesticular o moverse constituyen la suma de la conducta observable, de la cual se infiere la actividad mental. Los trastornos más importantes de las funciones verbales son las afasias y las dificultades asociadas en la producción verbal, como las disartrias. Otros aspectos de la función verbal que suelen estar afectados en presencia de un trastorno afásico, como la fluidez o las

habilidades de lectura y escritura, pueden aparecer alterados también en ausencia de afasia. Las afasias son susceptibles de ser detectadas a través de una observación informal, pero sistemática, de las capacidades del paciente para percibir, comprender, recordar y responder en lenguaje oral y escrito, y los test formales sólo deben utilizarse cuando exista seguridad o alta sospecha de trastorno afásico. Toda revisión de las funciones del lenguaje debe incluir un examen de los seis aspectos principales del comportamiento verbal: discurso espontáneo, repetición de palabras o frases, que evalúa la integridad de las conexiones entre el centro del lenguaje expresivo o área de Broca, y el del lenguaje receptivo, o área de Wernicke, comprensión verbal, nominación de objetos, lectura y escritura.

Las apraxias constituyen trastornos en la actividad intencional y pueden aparecer cuando existen interrupciones en las vías que conectan el procesamiento de la información con los centros de programación motora. Los desórdenes constructivos se asocian frecuentemente con defectos en la percepción espacial, en ausencia de apraxias. Las habilidades visuoespaciales o constructivas combinan la actividad perceptiva con la respuesta motora y siempre tiene un componente espacial. Se requiere por tanto una observación cuidadosa para distinguir entre fallos en la percepción, apraxias, confusión espacial o problemas de atención o motivación. El concepto de funciones constructivas abarca dos clases de actividades: dibujo y construcción, que deben ser evaluadas por separado.

1.2.2. Situación emocional

Tras un daño cerebral pueden aparecer cambios en la personalidad y en las emociones, algunos de los cuales tienen un claro correlato neuroanatómico. La torpeza, desinhibición, disminución o aumento de la ansiedad, humor deprimido, apatía, irritabilidad y labilidad emocional, figuran entre los más frecuentes. A ellos se suman los efectos propios de la enfermedad y sus tratamientos así como de los cambios radicales en el estilo de vida y en el entorno social que se derivan de ellos. En la exploración de las funciones cognitivas el examinador debe considerar siempre en qué medida el estado emocional y motivación pueden afectar la eficiencia de la ejecución. Dado que todos los tests de personalidad y situación emocional se basan en la valoración por el propio paciente

de sus síntomas, es preciso en cualquier caso atender no sólo a la puntuación total sino a la coherencia de las respuestas entre sí y con la situación clínica aparente.

1.2.3. Función ejecutiva

De manera conceptual la función ejecutiva consta de cuatro componentes: *voluntad, planificación, acto de intención y realización efectiva*. Todos ellos son necesarios para una conducta adulta apropiada y socialmente responsable y es difícil encontrar un paciente con alteraciones en la autorregulación de la conducta que tenga afectado tan sólo uno de los componentes de la función ejecutiva. El examen sistemático de las capacidades que influyen en cada uno de los cuatro componentes ayudará a identificar el estadio o estadios en los que se ha interrumpido la secuencia del comportamiento.

Las alteraciones en la función ejecutiva pueden estar asociadas con daño en el lóbulo frontal y área subcortical, y pueden derivarse de condiciones de anoxia que afecten a las estructuras límbicas. En muchos casos el daño se manifiesta en el paciente en forma de apatía, disminución de la flexibilidad del pensamiento, la iniciativa y la espontaneidad, debido a que las dificultades que encuentra en la organización conceptual de todas las facetas de una actividad y la integración de ésta en su comportamiento le hacen desistir de llevar a cabo sus intenciones. A diferencia de los trastornos cognitivos que comprometen habitualmente funciones o áreas funcionales específicas, los trastornos de la función ejecutiva suelen manifestarse de forma más global afectando todos los aspectos de la conducta y son capaces de afectar directa o indirectamente el funcionamiento cognitivo.

1.2.4. Variables de actividad mental

Aunque la atención, la concentración y la capacidad de mantener una línea de pensamiento pueden, en teoría, ser diferenciados, en la práctica son difíciles de separar. Dado que un enlentecimiento en la velocidad de procesamiento suele subyacer a los déficits de atención, el tiempo de reacción puede servir para entender la naturaleza de dichos déficits. Sin embargo, la capacidad de atención suele ser medida habitualmente mediante tests que exponen al sujeto a una cantidad creciente de información de forma repetida, como por ejemplo los test de dígitos directos e inversos.

1.3. EFECTOS NEUROCOGNITIVOS DE LA RADIOTERAPIA CEREBRAL

Desde el primer caso reportado por Fischer en 1930 de necrosis cerebral radioinducida, se han realizado numerosas investigaciones acerca de los efectos específicos de la radiación sobre el cerebro. Sin embargo el conocimiento de los efectos neurocognitivos de la radioterapia cerebral es todavía limitado y controvertido⁸⁶⁻⁹².

El deterioro cognitivo tras la radioterapia se ha reportado en pacientes con cáncer de nasofaringe y senos paranasales, tumores del glomus, del canal auditivo, de parótidas y de hipófisis, en aquellos con metástasis cerebrales de primarios extracraneales y en los radiados de forma profiláctica para prevenir la aparición de metástasis cerebrales. Debido a sus relaciones anatómicas, normalmente el lóbulo temporal es radiado en el tratamiento de estos tumores y una de las manifestaciones principales del daño sobre el lóbulo temporal es el desarrollo de problemas de memoria y dificultades en el aprendizaje. Este daño parece ser dependiente de la edad y de la dosis de radioterapia recibida (efecto no estocástico) y se manifiesta como una disminución en la capacidad de aprender y memorizar nuevas tareas e información. Diversos estudios realizados en pacientes radiados por carcinomas de nasofaringe, cordomas, o condrosarcomas de bajo grado de la base del cráneo, evidencian que el limitar el volumen de lóbulo temporal que recibe una alta dosis de radioterapia, reduce el riesgo de secuelas neurocognitivas^{93,94}.

Se han identificado dos fases distintas en los efectos retardados de la radioterapia. La fase precoz, temporal, aparece 1,5 a 45 meses después de la radioterapia, es producida por defectos de la permeabilidad capilar y/o desmielinización temporal, y se manifiesta como daño específico en la recuperación de información semántica o verbal, desde el almacenamiento a largo plazo. La fase tardía, permanente, se inicia después de 1 año de tratamiento, y es originada por una degeneración vascular causante de daño isquémico ó infarto de pequeños vasos⁹⁵⁻⁹⁸.

Dentro de la escala de radiosensibilidad según la estirpe celular y tomando como referencia la muerte celular, las células endoteliales muestran, en general, una sensibilidad intermedia, mientras que las células nerviosas se clasifican como muy radiosensibles. Existe una región del hipocampo especialmente sensible a mínimas alteraciones de la microcirculación, donde las células precursoras neuronales han demostrado ser mucho más vulnerables a la radiación que sus homólogas maduras. Es en esta región donde el efecto

deletéreo de la radioterapia sobre el tejido cerebral se ve favorecido y potenciado a través principalmente de dos mecanismos conectados entre sí: el daño microvascular y la disfunción en la neurogénesis y en la transmisión sináptica⁹⁹. Estos mecanismos forman parte de un mismo proceso patogénico que tiene como expresión final la alteración de las funciones cognitivas regidas por estas áreas cerebrales o por circuitos neuronales específicos que atraviesan estas regiones del hipocampo.

1.3.1. Mecanismos patogénicos de la radioterapia cerebral

1.3.1.1. Daño microvascular

El deterioro cognitivo encontrado en pacientes irradiados por tumores extracraneales de cabeza y cuello, se debe, en gran medida, al efecto predominantemente de la radiación sobre la microvasculatura cerebral. Sin embargo, a pesar de que el hecho de que la radioterapia acelera el desarrollo de aterosclerosis en las grandes arterias se conoce desde hace más de 30 años, fundamentalmente gracias a los estudios realizados sobre las carótidas de pacientes irradiados por tumores de cuello^{100,101} y de que la naturaleza de la lesión cerebral secundaria a la radioterapia ya había sido sugerida por Hopewell a principios de los 70¹⁰², el efecto de la radioterapia sobre la microvasculatura del cerebro humano no ha podido ser descrito de forma detallada hasta hace unos pocos años¹⁰³.

Se trata de un daño endotelial, con engrosamiento hialino y necrosis fibrinoide de la pared vascular, presencia de vasos trombosados e infiltración de macrófagos anormales multinucleados rellenos de grasa. Histológicamente, la aterosclerosis causada por la radiación es idéntica a la producida por la hipertensión y esta enfermedad arterial oclusiva inducida por la radiación, puede ser exacerbada a su vez, por la presencia de hiperlipemia e hipertensión¹⁰⁰⁻¹⁰⁵. En este sentido LF Fajardo¹⁰³, en su revisión acerca de las manifestaciones clínicas de enfermedad aterosclerótica no coronaria tras dosis moderadas de radiación, describe los patrones morfológicos de daño por radiación ionizante y sus diferentes características patológicas en pequeños y grandes vasos.

La subregión CA1 del hipocampo es crucial en la formación de la memoria y es especialmente sensible a la alteración de la microcirculación y la hipoxia. Como consecuencia, dado que el daño microvascular puede producir hipoxia, y que ésta es más

severa en la subregión CA1 del hipocampo, la irradiación del lóbulo temporal favorece la aparición del deterioro cognitivo⁹³.

Las investigaciones de Brown¹⁰⁶ en ratas sugieren que la alteración cognitiva inducida por la radioterapia craneal podría ser una forma de demencia vascular. En ellas detectan, en ratas irradiadas con 40 Gy de rayos gamma, fraccionados en 80 sesiones de 5 Gy, un aumento significativo en los errores de memoria, preferentemente entre los 6 y 9 meses tras la radioterapia, así como un descenso en la densidad vascular, que se iniciaba a partir de las primeras 24 horas, y que llegaba a ser del 30% entre las 10 a 50 semanas tras la radiación. El hecho de que esta pérdida de capilares preceda al daño cognitivo indica que podría jugar un papel importante en el desarrollo de demencia inducida por la radioterapia y constituir un nuevo modelo de demencia vascular.

De forma complementaria se ha demostrado que el uso de determinados tratamientos antioxidantes reduce la liberación de factores trombogénicos producidos por células endoteliales humanas, en respuesta a dosis bajas de radiación¹⁰⁷ y que el uso de inosina, un derivado de la adenosina, previene algunos de los efectos de la radioterapia corporal total en ratones, como los déficits en memoria espacial¹⁰⁸.

Por otro lado, la radioterapia hipofisaria se ha correlacionando con la aparición de embolias cerebrales¹⁰⁹, y de forma paralela, también se ha demostrado que los pacientes con adenomas hipofisarios operados e irradiados tienen un aumento en la incidencia de eventos cerebrovasculares¹¹⁰. Estas observaciones, unidas al hecho de que la prevalencia de infarto isquémico silente cerebral en la población general con edad media de 62 ± 9 años, es de hasta un 10% -datos extrapolados a partir de un trabajo realizado en descendientes del estudio Framingham¹¹¹-, nos dan una idea de la trascendencia de este daño microvascular producido por la radioterapia, en el cerebro humano, especialmente en aquellos individuos más predispuestos a desarrollarlo, bien por ser de edad más avanzada, o por la coexistencia de alguno de los factores de riesgo previamente señalados.

1.3.1.2. Disfunción en la neurogénesis y transmisión sináptica

La extrema sensibilidad de la neurogénesis en el adulto a bajas dosis de radiación ionizante ha sido también objetivada en varios estudios y cada vez se disponen de más evidencias experimentales que demuestran que la irradiación induce disfunción en las células

precursoras de la neurogénesis, como pérdida de precursores neuronales en la zona subgranular del giro dentado del hipocampo¹¹². Dada la estrecha relación entre la neurogénesis del hipocampo y la formación y consolidación de la memoria¹¹³, este hecho parece jugar un papel fundamental en la patogenia de la disfunción neurocognitiva secundaria a la radioterapia.

Se ha demostrado además que la inhibición de la síntesis de proteínas neuronales debida a la isquemia, hipoxia o hipoglucemia que precede a la muerte celular, es mediada por la presencia de radicales libres, cuya producción aumenta a su vez en respuesta a la radioterapia. La sensibilidad de las neuronas y sus precursores a la radiación parece depender, al menos en parte, de las alteraciones preexistentes en el microambiente que rodea a la célula precursora neural¹¹⁴⁻¹²⁰.

Por lo tanto, un daño primario o simultáneo en el endotelio de los microvasos que irrigan las neuronas podría hacerlas más vulnerables a los efectos directos de la radiación, aunque los mecanismos precisos de la influencia de la inflamación, estrés oxidativo y otros estímulos sobre la neurogénesis permanecen todavía sin dilucidar y son objeto de investigación en la actualidad¹²⁰. Parece claro, sin embargo, que la radioterapia tiene un efecto deletéreo directo sobre los precursores neuronales, independiente del que pudiera ser mediado por el daño simultáneo sobre la vasculatura cerebral, ya que este efecto es directamente proporcional a la dosis total recibida por el parénquima cerebral y no a la recibida de forma selectiva sobre la microvasculatura¹²¹.

El conocimiento de la forma en la que los precursores neurales responden a estímulos nosológicos podría facilitar el desarrollo de terapias que restauren la neurogénesis y quizá mejoren la función neurocognitiva. De hecho, recientes estudios experimentales han observado cómo determinadas intervenciones farmacológicas o ambientales pueden revertir o prevenir el daño producido por la radioterapia.

Según un reciente trabajo de Ben Abdallah¹²², los efectos de la radioterapia en la neurogénesis, proliferación y muerte celular pueden ser reversibles en el giro dentado de ratones y se ha observado que la edaravona, un destructor de radicales libres, restaura la diferenciación de las células precursoras neuronales humanas tras el daño oxidativo producido por la radioterapia¹²³. También se ha reportado que el bloqueo inflamatorio con indometacina es capaz de restaurar la neurogénesis en el hipocampo, inhibida previamente

por los procesos inflamatorios neuronales secundarios al daño producido por la radioterapia¹²⁴.

Por otro lado, Yazlovitskaya EM y cols¹²⁵ han demostrado que el tratamiento con Litio protege a las neuronas de la zona subgranular del hipocampo -donde asientan funciones como el aprendizaje y la memoria- de la apoptosis inducida por la radioterapia y mejora la capacidad cognitiva de los ratones irradiados, a través de una activación de las vías de señalización intracelular antiapoptóticas producida, en último término, por una modulación de la transcripción de determinados genes que regulan la apoptosis neuronal. De forma complementaria, Achanta P y cols¹²⁶, en sus estudios experimentales en ratones, 24 horas tras recibir RT holocraneal, han encontrado cambios significativos en la expresión de diversos genes en el hipocampo, todos ellos centrados alrededor del gen myc y del supresor de tumores TP53.

A través de análisis inmunohistoquímicos y tests de aprendizaje y de memoria, los estudios experimentales en jerbos de Fan y cols¹²⁷, demuestran, por un lado, la abolición en más de un 90% de la proliferación de células precursoras neuronales en el giro dentado, que conduce a un significativo descenso de las células granulares 9 meses tras la exposición a dosis relativamente bajas de radiación, y por otro, que un enriquecimiento ambiental puede reducir los efectos deletéreos de la radioterapia sobre la neurogénesis del hipocampo, aumentando el número de neuronas inmaduras en el giro dentado y mejorando su capacidad funcional.

Sin embargo, en un reciente estudio se observó como el trastorno neurocognitivo, principalmente afectación del aprendizaje espacial y memoria, que desarrollan las ratas de edad media, un año después de ser tratadas con radioterapia craneal, no se acompaña de una disminución en el número total de neuronas hipocámpicas ni en el volumen del hipocampo (giro dentado y regiones CA3 y CA1)¹²⁸. Los autores explican este deterioro en la función cognitiva, en ausencia de cambios histológicos a nivel macroscópico o radiológicos, por la posible presencia de alteraciones subcelulares o moleculares, como cambios en las subunidades de receptores de neurotransmisores como el glutamato¹²⁹, u otros cambios en la función sináptica, que podrían ser inducidas de forma directa por la RT, o ser secundarios a la pérdida de capilares por la RT, o a otros efectos vasculares.

Por lo tanto, revisados en su conjunto, los estudios reseñados no sólo confirman la producción por parte de la radioterapia cerebral de diferentes alteraciones en la neurogénesis del adulto, sino que además sugieren la persistencia de una considerable plasticidad remanente en las células progenitoras del hipocampo tras este tratamiento, circunstancia que ya se está convirtiendo en la diana de intervenciones terapéuticas para prevenir y tratar la disfunción neurocognitiva inducida por la radioterapia.

1.3.1.3. Influencia de la edad

Ya en 1987 Dowell¹³⁰ proponía una mayor vulnerabilidad de los niños a los efectos de la radioterapia debido a que el acelerado ritmo de síntesis de la mielina en esta edad podía verse interrumpido con más facilidad, tanto por los efectos directos de este tratamiento, como por defectos transitorios en la perfusión cerebral secundarios a la misma, describiendo un efecto diferencial de la radioterapia a nivel neuronal, en función de la edad y estado de maduración cerebral.

Recientemente se ha comprobado mediante análisis de marcadores neurobiológicos que en el envejecimiento normal existe un proceso de reducción significativa de la proliferación celular y de neuronas inmaduras y un aumento de la activación de la microglía y que la radioterapia holocraneal induce un aumento transitorio en la proliferación microglial, mayor a más edad, pero no un aumento en el número de neuronas inmaduras, que llega incluso a verse reducido en los individuos más jóvenes. En el estudio de Schindler MK¹³¹, el número total de células microgliales descendió tras la radioterapia en todas las edades, pero la activación microglial aumentó especialmente en los individuos mayores. A diferencia de los adultos jóvenes, las ratas mayores no mostraron un sostenido descenso en neuronas inmaduras tras la radioterapia, pero tenían una mayor respuesta inflamatoria, lo que puede jugar un papel importante en la disfunción cognitiva inducida por la radiación en los cerebros más mayores.

Estos hallazgos, ponen de manifiesto que la edad es un factor importante a tener en cuenta al investigar la respuesta del cerebro a la radioterapia, y sugieren un predominio del daño sobre la neurogénesis en los individuos más jóvenes y de respuestas inflamatorias en individuos de mayor edad, probablemente por la progresiva desaparición de fenómenos de neurogénesis cerebral con el tiempo.

1.4. FUNCIÓN COGNITIVA EN PACIENTES CON ADENOMAS HIPOFISARIOS

Aunque actualmente se conocen cada vez más los efectos deletéreos de la radioterapia cerebral y la específica sensibilidad del hipocampo a estos efectos, la observación clínica de una disfunción en la memoria y el aprendizaje en pacientes con adenomas hipofisarios irradiados no siempre se ha atribuído de forma inequívoca a este tratamiento.

En 1974 Luria¹³² describió un síndrome amnésico en un paciente con un gran tumor hipofisario que invadía el diencéfalo. Más tarde Lishman¹³³ postuló que las alteraciones cognitivas aparecían en aquellos pacientes con adenomas hipofisarios que presentaban expansión supraselar, atribuyendo estas afectaciones al efecto masa del tumor original sobre el tercer ventrículo y estructuras diencefálicas. Por otro lado, la hipersecreción hormonal de ciertos tipos de adenomas pueden también tener efectos cognitivos o psiquiátricos, tal y como se ha observado, por ejemplo, en la enfermedad de Cushing^{134,135}.

Sin embargo, y a pesar de ser ampliamente reconocido que los adenomas hipofisarios que no recibían tratamiento causaban problemas cognitivos, no fue hasta la década pasada en que investigaciones sistemáticas demostraron que los pacientes continuaban padeciendo alteraciones en la función cognitiva después de recibir tratamiento para sus tumores¹³⁶⁻¹⁴², en concreto alteraciones en la memoria y función ejecutiva.

En 1997 McCord¹³⁶ reportó una afectación selectiva de la memoria en pacientes con adenomas hipofisarios tratados con cirugía y radioterapia, en comparación con aquellos tratados únicamente con cirugía o con radioterapia, basada únicamente en el deterioro subjetivo valorado por el paciente. Este mismo año Page¹³⁷ encontró que los pacientes que habían recibido radioterapia convencional estaban más deprimidos y ansiosos que aquellos únicamente operados.

Por su parte, Peace¹³⁸ un año después, excluyó de su estudio todos aquellos pacientes que tuvieran cualquier otra posible causa de alteración cognitiva que no fuera el adenoma hipofisario, y demostró también que la afectación cognitiva no era secundaria a ningún trastorno del estado de ánimo. Se concluyó por tanto, que aunque la causa fuera posiblemente multifactorial podía estar asociada con variables del tratamiento como cirugía, radioterapia, o el desbalance hormonal ocasionado bien por la cirugía hipofisaria, o por la enfermedad

primaria, ya que el 40% de los pacientes no operados mostraban evidencia de afectación cognitiva.

Estos resultados están en consonancia con los reportados por Grattam-Smith¹³⁹ en 1992 y por Guinan¹⁴⁰ en 1998, ya que ambos recogieron peores resultados en los tests de los pacientes que habían recibido algún tipo de tratamiento para sus adenomas, frente a controles. El escaso número de pacientes incluido en cada grupo de tratamiento impidió detectar en ambos casos posibles diferencias entre los resultados de los pacientes radiados y aquellos no radiados, pero los resultados de Guinan¹⁴⁰, sugerían que el tipo de tratamiento parecía estar más relacionado con el deterioro de la memoria diferida detectado en este estudio, que variables etiológicas, como el tipo de tumor.

No fue hasta el año 2004 en que se publicó el único estudio realizado hasta el momento que ha comparado de forma objetiva la función cognitiva y calidad de vida de pacientes con distintos tipos de adenomas hipofisarios operados y radiados, frente a aquellos sólo operados¹⁴¹. En él se evaluaron un total de 71 pacientes, residentes en los condados de Leicester y Nottingham de Gran Bretaña, que habían sido operados mediante cirugía transefenoidal de un adenoma hipofisario entre los años 1994 y 1997. La evaluación neuropsicológica detectó una alteración significativamente mayor de la función cognitiva, principalmente en la función ejecutiva, en los 33 pacientes radiados, frente a los 38 no radiados, sin encontrar diferencias en la calidad de vida. Estos hallazgos ratifican y completan los reportados en trabajos anteriores^{136,138-140}, ya que además de encontrar un deterioro cognitivo de base en todos los pacientes incluidos, el tipo de función afectada de forma selectiva y preferencial en el grupo de radiados, se encontraba dentro de las identificadas previamente en los estudios de Grattan-Smith¹³⁹ y Peace¹⁴², es decir, función ejecutiva y memoria.

Según los resultados de un estudio realizado en 2007 por Van Beek AP¹⁴³ y cols la radioterapia no se asocia con una reducción de la calidad de vida ni de la función cognitiva, en pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes. Sin embargo, estas conclusiones quedan invalidadas debido a las numerosas limitaciones del estudio en su diseño y ejecución, algunas de las cuales han sido puestas de manifiesto por Klein¹⁴⁴. En primer lugar la función cognitiva no fue evaluada de forma objetiva, sino únicamente a través de un cuestionario de 25 preguntas enviado por correo, que recogía valoraciones subjetivas emitidas por cada paciente.

Klein¹⁴⁴ y cols recuerdan la existencia de numerosos estudios que demuestran que la percepción subjetiva del paciente respecto a su función cognitiva no se correlaciona con los resultados de los tests neurocognitivos objetivos, y que lo que el paciente identifica como disfunción cognitiva puede ser más bien reflejo de la coexistencia de ansiedad, depresión y fatiga, sentimientos de elevada prevalencia e intensidad en los pacientes del estudio de Van Beek.

En segundo lugar, se introducen varios sesgos, entre ellos uno de selección, ya que la elección de los pacientes para el estudio no se realizó al azar, sino tras revisar las historias clínicas, y otros dos de corrección y análisis, ya que tanto el investigador que corrigió los tests como el que realizó los correspondientes análisis estadísticos sobre los resultados obtenidos conocían previamente si el paciente había sido radiado o no. Además, los grupos no eran homogéneos ni en cuanto a edad, ya que el grupo radiado era más joven, ni en relación al tiempo de duración de la enfermedad antes de la cirugía. Y por último, a pesar de estas deficiencias, los resultados de los tests de memoria verbal, eran claramente peores en el grupo de radiados, y la no significación estadística de esta diferencia podría atribuirse al escaso número de pacientes incluidos en el estudio.

En definitiva, aunque los resultados de algunos estudios clínicos son contradictorios¹³²⁻¹⁴⁴, principalmente por diferencias en los métodos utilizados para evaluar la función cognitiva, y por el tipo de pacientes incluidos, en los que además del tipo de adenoma se debe tener en cuenta el resto de tratamientos recibidos y la situación hormonal en el momento del estudio, parece claro que los pacientes adultos con adenomas hipofisarios que han sido tratados con radioterapia exhiben disfunción neurocognitiva con más frecuencia que los no radiados. De forma complementaria, el desarrollo de nuevos estudios experimentales en los últimos años⁹⁹⁻¹³¹ y los importantes avances realizados gracias a ellos en este campo, nos permiten disponer en la actualidad de más evidencias que apoyan la relación causal entre la radioterapia y la disfunción cognitiva, y nos acercan a entender con mayor claridad los mecanismos patogénicos subyacentes, y a poder ensayar métodos específicos de prevención del daño, o formas de radiación menos lesivas, y posibles tratamientos que puedan mejorar la calidad de vida de los pacientes con adenomas hipofisarios que ya han desarrollado alteraciones neurocognitivas debidas a la radioterapia hipofisaria.

Por todo ello siguen siendo necesarios más estudios a nivel clínico que ayuden a describir la magnitud, características específicas y factores moduladores del daño neurocognitivo en estos pacientes, con el fin de individualizar al máximo las recomendaciones en cuanto a prevención y tratamiento, y facilitar la correcta aplicación en la práctica clínica de los descubrimientos derivados de la experimentación básica.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN

A través de un proceso de duración variable que incluye afectación microvascular^{93,98,99} y disfunción en la neurogénesis¹¹²⁻¹¹⁶ la radioterapia cerebral puede llegar a producir necrosis progresiva de la sustancia blanca¹⁰², con efectos claramente deletéreos sobre las funciones superiores del paciente, que deberían ser conocidos y tenidos en cuenta en el momento de indicar dicho tratamiento y a lo largo de toda la evolución de la enfermedad, para asegurar la mejor calidad de vida y pronóstico final del paciente.

Debido a la evidente importancia de las capacidades neurocognitivas durante el crecimiento y desarrollo, y a la precoz comprobación clínica de que éstas resultaban claramente afectadas en pacientes que habían recibido radioterapia craneal durante la infancia, muy pronto se comenzaron a estudiar y cuantificar de forma reglada estos efectos, principalmente en aquellos niños afectos de neoplasias hematológicas, por lo que existe una amplia bibliografía al respecto, ya desde inicios de los años ochenta^{86,87}. Sin embargo, son muy pocos los estudios que evalúan la afectación de estas capacidades en población adulta⁹⁵ y la mayoría vienen a confirmar que existe un deterioro claro de aquellas capacidades neurocognitivas regidas por estructuras cerebrales atravesadas por los campos de la radioterapia convencional, principalmente lóbulos temporales e hipocampo.

Con las terapias actualmente disponibles, los pacientes con adenomas hipofisarios suelen presentar en general un buen control de la enfermedad, mantienen una buena calidad de vida, y son susceptibles de realizar un seguimiento a largo plazo, con revisiones periódicas. Estas características los cualifican para realizar un estudio detallado de sus funciones neurocognitivas, dado que en el resto de los casos de pacientes adultos tratados con radioterapia craneal, la gravedad de la enfermedad de base dificulta, cuando no impide, la obtención y el análisis de datos. Los adenomas hipofisarios constituyen, por tanto, un excelente modelo de investigación, debido a la utilización en su tratamiento de radioterapia localizada y a la larga supervivencia de los pacientes que los padecen.

Por otro lado, a pesar de que el resto de efectos secundarios de la radioterapia convencional, tales como la inducción de segundos tumores, afectación del nervio óptico o aparición de panhipopituitarismo, han sido evaluados y cuantificados en pacientes con adenomas hipofisarios^{93,116}, existen pocos estudios que hayan analizado en profundidad el deterioro de las funciones neurocognitivas en pacientes con adenomas hipofisarios¹³⁶⁻¹⁴², hecho que podría ser debido al escaso número de centros de referencia, y a la dificultad para realizar seguimientos a largo plazo.

La Clínica Puerta de Hierro es centro de referencia nacional para el estudio y tratamiento de pacientes con adenomas hipofisarios y pionero en España en la utilización de las actuales modalidades de tratamiento en estos pacientes. La primera cirugía transesfenoidal fue realizada a principios de los 70, y desde entonces el número de pacientes operados ha ido aumentando progresivamente hasta situarse entre 80 y 100 al año, de los cuales un 30% reciben además algún tipo de radioterapia durante su evolución. Dicha trayectoria ha permitido acumular experiencia en este campo, tanto en lo que a técnica quirúrgica se refiere, que ha sido desarrollada por un cirujano especialista en este tipo de intervenciones, como en cuanto al manejo de la radioterapia y tratamientos médicos, lo que ha permitido una mejoría progresiva en el pronóstico de estos pacientes.

La presencia de esta extensa serie de pacientes, la posibilidad de realizar un seguimiento a largo plazo y el interés especial que tradicionalmente han mostrado los especialistas responsables de su tratamiento en este hospital, ha facilitado también el desarrollo de nuevas hipótesis basadas tanto en la observación clínica detallada, como en la recopilación de impresiones subjetivas relatadas por los pacientes. En concreto, la amplia experiencia clínica de los médicos del Servicio de Endocrinología de este Hospital sugería que los pacientes con adenomas hipofisarios operados mediante cirugía transesfenoidal y tratados en algún momento de su evolución con radioterapia convencional podrían presentar un deterioro significativamente mayor de sus capacidades neurocognitivas, en especial de la memoria, que aquel presentado por los pacientes tratados únicamente con cirugía transesfenoidal, independientemente de la edad y nivel de estudios. Se hacía pues necesario un estudio sistemático y objetivo que confirmara esta hipótesis.

2.2. OBJETIVOS

La presente tesis doctoral se planteó con los siguientes objetivos:

1. Describir las características clínicas y los resultados de una evaluación neuropsicológica objetiva y controlada de las principales funciones cognitivas de una amplia serie de pacientes con adenomas hipofisarios que hayan sido tratados con cirugía, o con cirugía y radioterapia en algún momento durante su evolución, a través de su comparación con los resultados esperados según edad y nivel de estudios.

2. Comparar los resultados de esta evaluación neurocognitiva y de las principales características clínicas, hormonales y morfológicas en el grupo de pacientes que fueron tratados únicamente con cirugía con los obtenidos en aquellos que además recibieron radioterapia.

3. Correlacionar los resultados de los tests en ambos grupos con la situación clínico-analítica de cada paciente en el momento del estudio y analizar la posible influencia de otros factores, como tipo de adenoma, tamaño tumoral y presencia de déficits hipofisarios, en las posibles diferencias que se detecten entre los dos grupos.

4. Describir y localizar anatómicamente las alteraciones funcionales debidas a la radioterapia con ayuda de los tests neuropsicológicos, estudios de neuroimagen (SPECT) y de la comparación de los resultados de estas pruebas hallados en ambos grupos.

5. Extraer recomendaciones en relación al tipo de radioterapia a utilizar en el abordaje terapéutico de pacientes con adenomas hipofisarios y en cuanto a la prevención y diagnóstico precoz de una probable disfunción neurocognitiva posterior, proponiendo pautas que permitan identificar aquellos pacientes con más riesgo de desarrollarla, así como tests de screening adecuados, que ayuden a diseñar protocolos de tratamiento y seguimiento individualizados, con el fin de facilitar su manejo clínico y mejorar la calidad de vida de cada uno de estos pacientes.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1. PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO

Realizamos un estudio transversal de prevalencia de Casos y Controles en una amplia serie de pacientes con adenomas hipofisarios, seleccionados al azar entre aquellos que realizan seguimiento periódico en el Servicio de Endocrinología de la Clínica Puerta de Hierro y acudieron a revisión entre los meses de Septiembre de 2003 a Enero de 2005. Dicho estudio fue aprobado por el *Comité de Ética y el Comité de Investigaciones Clínicas* de este hospital.

El día de la revisión rutinaria en el Servicio de Endocrinología, y tras dar su consentimiento informado por escrito, cada paciente cumplimentó una selección de tests neuropsicológicos validados poblacionalmente y específicamente diseñados para la evaluación de cada una de las funciones neurocognitivas en estudio.

3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

De todos los pacientes con adenomas hipofisarios que acudieron a revisión al Servicio de Endocrinología de La Clínica Puerta de Hierro se seleccionaron aquellos que cumplieran los siguientes CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años y menores de 80.
2. Diagnóstico de adenoma hipofisario tratado con cirugía transesfenoidal, con o sin radioterapia convencional posterior.
3. Consentimiento informado por escrito firmado por el paciente.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Tratamiento con otro tipo de radioterapia que no fuera la convencional.
2. Diagnóstico previo de epilepsia, depresión, o cualquier patología psiquiátrica.

3.3. RECOGIDA DE DATOS

En el momento de la revisión, cada paciente recibió por parte del investigador principal la información pertinente acerca del estudio y una hoja de consentimiento informado para confirmar su aceptación por escrito (ANEXO 1). El investigador principal se encargó de asegurar la correcta realización de cada uno de los tests descritos. Posteriormente, se recogieron de forma retrospectiva los datos más relevantes acerca del diagnóstico, tratamientos utilizados y evolución posterior (ANEXO 2), así como aquellos extraídos de la última revisión, coincidente con la realización de los tests. En un subgrupo de pacientes se realizó SPECT cerebral para localizar anatómicamente las lesiones radioinducidas si las hubiera, y establecer su correlato clínico-analítico.

El elevado número de pacientes requerido para alcanzar la suficiente potencia estadística y la necesidad de tiempo suficiente para el contacto directo con cada paciente y el control individualizado de la correcta realización de los tests, así como el extenso trabajo posterior de documentación y recogida de datos clínicos y analíticos de las historias y protocolos, exigió la dedicación a tiempo completo durante todo el periodo del estudio de un profesional médico conocedor de la totalidad del proyecto y familiarizado con el abordaje clínico de este tipo de pacientes. Dicho investigador desconocía la situación médica y tratamientos utilizados en cada paciente, tanto en el momento de la evaluación neuropsicológica, como durante el proceso de análisis de los resultados obtenidos en la misma.

3.4. MUESTRA Y MARCO DEL ESTUDIO

De la serie de pacientes diagnosticados de adenomas hipofisarios que realizan seguimiento en la Clínica Puerta de Hierro, se seleccionaron al azar 132 pacientes, 72 tratados exclusivamente con cirugía transesfenoidal y 60 tratados con cirugía y radioterapia convencional. La valoración clínica de la actividad se realiza según el protocolo de la Clínica Puerta de Hierro, mediante la evaluación de los signos y síntomas de la enfermedad. Las características de la serie, en cuanto a actividad clínica, tamaño, invasión tumoral y evolución analítica se muestran en el apartado “resultados”. Todas las

instalaciones, instrumentación y técnicas necesarias para la realización del proyecto, fueron aportadas por la Clínica Puerta de Hierro.

El estudio basal fue realizado de forma ambulatoria a través de las consultas externas del Servicio de Endocrinología y Nutrición en la Clínica Puerta de Hierro. Los estudios analíticos generales y determinaciones hormonales específicas se realizaron en el Servicio de Análisis Clínico. También colaboraron en la realización de este proyecto los Servicios de Radioterapia, Radiofísica, Neurología, Psiquiatría, Neurocirugía y Bioestadística de la Clínica Puerta de Hierro y se utilizaron los sistemas informáticos y de documentación de la Biblioteca del propio Hospital.

3.5. VARIABLES MEDIDAS Y TÉCNICAS UTILIZADAS

3.5.1. Características clínicas

La recogida de datos en cuanto al diagnóstico, tratamiento y evolución clínica de cada paciente se realizó directamente de las historias clínicas de la Clínica Puerta de Hierro, siguiendo la hoja de recogida de datos diseñada para este estudio, y presentada en el ANEXO 2. En los casos en los que esto no fue posible debido al daño total o parcial que sufrieron las historias en un incendio producido en los archivos del hospital en el año 1989, los datos clínicos y analíticos fueron recuperados de los protocolos correspondientes guardados en el Servicio de Endocrinología y de los informes facilitados con anterioridad a los pacientes.

3.5.2. Estudios hormonales

Se determinaron niveles basales de GH, IGF-1, PRL, cortisol plasmático, hormonas tiroideas, FSH/LH, estrógenos, progesterona, y testosterona a prácticamente todos los pacientes. Además se realizaron las pruebas dinámicas necesarias para confirmar el tipo de adenoma hipofisario. Las determinaciones analíticas en cada revisión se realizaron siguiendo los protocolos de seguimiento para cada tipo de adenoma. Se recuperaron para su análisis los valores hormonales, no solo de la última revisión, coincidente con la realización de los tests, sino también al diagnóstico de la enfermedad y tras la cirugía, por

lo que, dado el largo periodo que abarca el estudio, algunas determinaciones analíticas fueron realizadas con técnicas diferentes.

Los niveles de GH plasmáticos se midieron mediante RIA (Nichols Institute of Diagnostics, San-Juan Capistrano, California) hasta 1988 y posteriormente por el método inmunoradiométrico IRMA (Immunotech International; rango normal 0-4 µg/L). Los niveles plasmáticos de IGF-1 se determinaron inicialmente mediante radioinmunoensayo (RIA) (Bioclone) hasta el año 2000 y a partir de entonces mediante ensayo inmunométrico quimioluminiscente de fase sólida, marcado enzimáticamente (IMMULITE, DPC, DIPESA S.A.) siendo interpretados sus valores según escalas normalizadas en función de edad y sexo.

El cortisol plasmático se midió mediante RIA hasta 1992 (ICN Biomedicals, Inc., Costa Mesa, California, EEUU e Immunotech International, Marsella, Francia) y a continuación mediante fluoroinmunoensayo (Delfia System, Pharmacia, Wallac Inc. Oy, Turku, Finlandia; rango normal 4-24 µg/dl). El cortisol libre urinario se cuantificó en orina a pH bajo sin extracción previa, mediante RIA (Diagnosis system Laboratories, Los Angeles, e ICN Biomedicals; rango normal 10-120 µg/día). La concentración plasmática de ACTH se determinó mediante RIA hasta 1989 (Immuno Nuclear corporation, Stillwear, Minn.) y mediante ensayo Inmunoradiométrico (IRMA) (Nichols Institute, San Juan Capistrano, Calif.; rango normal 10-60 pg/ml) posteriormente.

La concentración plasmática de TSH se midió por RIA hasta 1987 y por IRMA (Kodak Amerlite TSH-30 Ultrasensitive assay, Amersham International, Buckinghamshire, Reino Unido; rango normal 0,35-5 mUI/ml) desde entonces. Se utilizaron fluoroinmunoensayos para determinar las concentraciones plasmáticas de estradiol (normal varón 62-184, hembra fase folicular 73-327, fase lútea 367-1836 ng/L), LH (normal varón 4-18, hembra 5-25 mUI/mL), FSH (normal varón 2-17, hembra 2-40 mUI/mL) y prolactina (normal 0-20 µg/L) (Delfia System, Pharmacia). La concentración de T4 total y libre se midió mediante RIA (LIA-mat, ByK-Sangtec; rango normal 0,7-1,98 ng/dl), así como la testosterona total (Radioassays System Laboratories; rango normal 3-10 µg/L) y testosterona libre (Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Texas, EEUU, rango normal 15-22 µg/L). Los 17-OH esteroides se midieron mediante la técnica colorimétrica de Porter-Silber.

3.5.3. Pruebas de imagen

3.5.3.1. TAC o RM

La evaluación morfológica inicial de la enfermedad se realizó por TAC o RM en todos los casos, clasificando los adenomas del siguiente modo:

- Grado I (*microadenomas*): tumores intraselares de menos de 1cm de diámetro máximo.
- Grado II (*macroadenomas intraselares*): tumores que no rebasan los límites de la silla turca, cuyo diámetro máximo es superior a 1 cm (incluyen expansión supraselar grado 1).
- Grado III (*macroadenomas invasores focales*): tumores que rebasan los límites intraselares en una sola dirección de forma amplia, o en dos direcciones de forma limitada.
- Grado IV (*macroadenomas invasores difusos*): tumores con invasión en dos direcciones de forma amplia, o en tres o más direcciones.

Los adenomas Grado I y II se consideran localizados y no invasores. Los grados III y IV se consideran invasores. Se recogieron además el tipo de expansiones, bien supraselar hacia el quiasma óptico, lateral hacia uno o ambos senos cavernosos o inferior hacia el seno esfenoidal. La invasión supraselar se clasificó a su vez en grados 1, 2 y 3 en función de si no contactaba con el quiasma, lo comprimía o si llegaba a deformar el ventrículo, respectivamente. La situación del tumor tras la cirugía fue evaluada mediante RM y clasificada según los hallazgos encontrados en hipófisis normal, restos intraselares, grandes restos y silla turca vacía.

3.5.3.2. SPECT

De entre los pacientes tratados con cirugía y radioterapia convencional que peores resultados medios habían conseguido en el test de memoria verbal y en el Wisconsin, 5 accedieron a realizar una tomografía computerizada por emisión de fotón único (“Single Photon Emission Computerized Tomography” o SPECT) en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Puerta de Hierro, y de los pacientes tratados únicamente con cirugía que mejores resultados alcanzaron en los tests señalados, 3 realizaron un SPECT.

La prueba se realizó administrando 15 mCi (550 MBq) de ^{99m}Tc -ECD (Neurolite®) por vía intravenosa y recogiendo posteriormente, tras un tiempo de espera de 20 a 30 minutos en ambiente de reposo sensorial (silencio, penumbra), la emisión radiactiva a través de una gammacámara con colimador de alta resolución, según el protocolo habitual llevado a cabo en el centro. Las imágenes registradas tras la inyección de este radioisótopo representan la tasa de perfusión cerebral regional. Los resultados fueron evaluados en todos los casos por el mismo especialista en Medicina Nuclear que desconocía los antecedentes del paciente.

3.5.4. Tratamientos recibidos

3.5.4.1. Protocolo quirúrgico

La mayoría de los pacientes de la serie fueron intervenidos por el mismo neurocirujano (Dr. José García-Uría), mediante un abordaje sublabial-rinoseptal-transesfenoidal, estando el paciente semisentado y con la cabeza fijada. Utilizando un microscopio, se realizó una exploración meticulosa de la glándula hipofisaria, con adenomectomía total y selectiva en los casos en que fue posible. Las muestras obtenidas en la intervención quirúrgica se enviaron para su estudio anatomopatológico, con técnicas de tinción convencionales e inmunohistoquímicas. Los hallazgos del neurocirujano durante cada intervención en cuanto a tamaño, invasividad y extensión de la resección tumoral (total o parcial y selectividad de la misma) se recuperaron directamente de las descripciones redactadas al finalizar la cirugía y los diagnósticos anatomopatológicos de los informes definitivos emitidos por el Servicio de Anatomía Patológica y archivados en las historias clínicas.

3.5.4.2. Protocolo radioterápico

Todos los pacientes incluidos en este estudio siguieron el protocolo de radioterapia convencional utilizado por el Servicio de Oncología Radioterápica de la Clínica Puerta de Hierro, que consistió en la irradiación del volumen tumoral prequirúrgico, con un margen perilesional de 1 a 2 cm, para lo que inicialmente se utilizaban unidades de cobalto 60 y a partir de la década de los 80, aceleradores lineales. Se administraba una dosis total de 45 a

50 Gy, distribuída en 25 a 30 fracciones, con un fraccionamiento de 1,5-2 Gy por sesión, a través de una técnica convencional de dos campos laterales, paralelos y opuestos. A pesar de la habitual homogeneidad en el protocolo radioterápico de estos pacientes, se revisaron los informes del Servicio de Oncología Radioterápica donde se especifica la dosis total y fraccionada, número de fraccionamientos, tamaño de los campos y áreas utilizadas en el tratamiento de cada paciente.

3.5.4.3. Tratamiento médico

Se recogieron todos los tratamientos médicos utilizados por los pacientes incluídos en el estudio durante su seguimiento tras la cirugía transesfenoidal y en el momento de la realización de los tests, tanto los utilizados para el control de la hipersecreción hormonal en el caso de pacientes no curados con adenomas funcionantes, como los tratamientos hormonales sustitutivos indicados en presencia de déficits hipofisarios. Los ajustes de dosis y cambios en la medicación, que se realizaron según el criterio del especialista responsable de su seguimiento, teniendo en cuenta las características específicas de cada fármaco descritas en los apartados 1.1.6.3 y las necesidades del paciente, también fueron registrados.

Aunque la cirugía constituyó el tratamiento primario de elección en la mayoría de los casos, el tratamiento médico fue la primera opción en los prolactinomas, tal y como se describe en el apartado 1.1.7 acerca del abordaje terapéutico de los adenomas hipofisarios. La indicación fundamental de los tratamientos específicos para los adenomas productores de GH y cortisol fue la no curación del tumor tras la cirugía, con el fin de controlar la enfermedad hasta el momento en que la radioterapia hiciera efecto. El tratamiento de los déficits hipofisarios se instauró de acuerdo con las especificaciones detalladas en la tabla 1.9, y habitualmente no se recomendó iniciar tratamiento hormonal sustitutivo a aquellas pacientes con déficit de gonadotropinas tras alcanzar la menopausia, ni a todos aquellos con déficit de GH.

3.5.5. Puntuaciones en tests neuropsicológicos

Se registraron los resultados de una batería de test neuropsicológicos, realizados por cada paciente en el momento de la visita de forma individual y en presencia del

examinador, que desconocía si el paciente había sido tratado o no con radioterapia. Dicha batería se diseñó bajo el asesoramiento de la Unidad de Neuropsicología Clínica del Hospital Puerta de Hierro, y consistió en una selección de tests validados para la población española, que combinados en una determinada secuencia, fueran capaces de evaluar de forma objetiva las principales funciones cognitivas en un periodo de tiempo no superior a 1 hora, y establecer el perfil clínico del paciente (definición de capacidades preservadas y alteradas) y la distribución de los posibles defectos cognitivos (focales o difusos).

Se eligió el Examen cognitivo Mini-Mental, para evaluar las funciones cognitivas generales, el test de retención visual de Benton para la memoria visual, el test de clasificación de tarjetas de Wisconsin para la función ejecutiva y diversos subtests del Barcelona para las funciones receptivas, y expresivas, la memoria verbal y la atención. Cada uno de estos tests recoge una puntuación global bruta, a partir de la cual, y en función de la edad y nivel de estudios se obtiene una puntuación estandarizada que constituye un índice de la gravedad de la afectación.

3.5.5.1. Examen cognoscitivo Mini-Mental

El “Mini-Mental State Examination” (MMSE) o examen cognoscitivo Mini-Mental fue creado por Marshal F. Folstein y colaboradores, publicado por primera vez en 1975, y posteriormente validado para la población española por A. Lobo y colaboradores en 1979¹⁴⁵. Desde su nacimiento en el New York Hospital-Westchester-Division, se convirtió de inmediato en el instrumento estándar para la detección rápida del deterioro de las funciones cognoscitivas y actualmente constituye uno de los instrumentos de evaluación clínica más utilizados y estudiados. Su popularidad se debe, en gran parte, a su excelente fiabilidad y validez.

Se trata de un test de aplicación individual, a adultos con posible deterioro cognitivo, de una duración aproximada de 15 minutos. Incluye 11 categorías que evalúan orientación temporal y espacial, fijación, atención y cálculo, memoria, nominación, repetición, comprensión, lectura, escritura y dibujo. La puntuación total del MMSE se calcula sumando las puntuaciones individuales en cada una de las categorías, siendo la puntuación máxima alcanzable de 30 puntos. Los baremos aplicados, clasificados según

edad y nivel de estudios, se basan en datos normativos de rendimiento cognoscitivo en población general.

Puesto que se trata de una medición breve y cuantitativa, el MMSE puede utilizarse para detectar déficits cognitivos, evaluar su gravedad en un determinado momento, seguir el curso de los cambios cognitivos a lo largo del tiempo y para evaluar la respuesta a un determinado tratamiento.

3.5.5.2. Test de retención visual de Benton

El “Revised Visual Retention Test, Clinical and Experimental Applications”, o test de retención visual de Benton (“Benton Visual Retention Test” o BVRT) fue creado por Arthur L. Benton en 1963 con la finalidad de detectar anomalías en la percepción visual, la memoria visual y las habilidades viso-constructivas¹⁴⁶. Los pacientes con lesiones parieto-occipitales tienden con mayor frecuencia a realizar ejecuciones defectuosas, y se ha sugerido que son las localizadas en el hemisferio derecho las que más perjudican la reproducción.

Es de aplicación individual, para sujetos a partir de 8 años, con una duración de aproximadamente 5 minutos en cada una de sus formas. En este estudio se utilizó la aplicación A, que consiste en la exposición de 10 láminas, cada una de las cuales contiene uno o más dibujos, y la reproducción inmediata posterior de memoria por parte del sujeto. La valoración es objetiva y se realiza sobre la base de principios explícitos. La concordancia entre diferentes evaluadores es extremadamente alta en lo que se refiere a valoraciones totales ($r=0,95$), y satisfactoria en lo que respecta a los errores más importantes ($r=0,75/0,98$) (Wahler, 1956).

Se utilizan dos sistemas para evaluar la ejecución de los sujetos. El primero de ellos valora el número de reproducciones correctas y mide la eficiencia general de la ejecución. Cada dibujo se califica sobre la base del “todo o nada” y se le conceden uno o cero puntos, por lo que la puntuación total oscila entre 0 y 10 puntos. El principal interés se centra en apreciar la capacidad del sujeto para retener una impresión visual y no en su habilidad para dibujar. El segundo utiliza la valoración de los errores que necesariamente comete el sujeto en cualquier reproducción imperfecta y tiene en cuenta su carácter específico. El sistema de valoración clasifica los errores específicos cometidos proporcionando la información

básica para el análisis de las características cualitativas, complementario de la valoración cuantitativa que constituye un índice de la eficacia general de la ejecución. Los posibles tipos de errores se clasifican en seis categorías: omisiones, distorsiones, perseveraciones, rotaciones, desplazamientos y errores de tamaño.

La valoración, el cómputo y la interpretación se facilitan con el uso de una hoja de anotación que acompaña al material del test. En ella se calcula el número de errores cometidos tanto total, como en cada una de las seis categorías cualitativas principales, y en cada lado del dibujo. La normalización de los resultados requiere comparar el número de reproducciones correctas y de errores cometidos por el sujeto, con los esperados en el segmento de la población al que pertenece, atendiendo a su edad y supuesta dotación intelectual. El resultado de la resta entre las puntuaciones esperadas y las obtenidas se interpreta en base a los puntos de corte específicos para cada aplicación.

3.5.5.3. Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin

El “Wisconsin Card Sorting Test” (WCST), o test de la clasificación de tarjetas de Wisconsin, fue creado por Robert K. Heaton y colaboradores¹⁴⁷ y publicado en 1981. Sus resultados aportan una medida de la función ejecutiva que requiere estrategias de planificación, indagaciones organizadas y utilización del “feed-back” ambiental para cambiar esquemas. Dada su probada sensibilidad a los efectos de las lesiones en el lóbulo frontal, se considera como una medida del funcionamiento frontal o prefrontal y de la función ejecutiva.

En este sentido, Goldstein y cols¹⁴⁸ comunicaron menos categorías completadas y más errores perseverativos en aquellos pacientes con tumores cerebrales de bajo grado en el lóbulo frontal izquierdo, que en aquellos con lesiones en el derecho o en lóbulos no frontales y demuestran que el test de Wisconsin es sensible al efecto de tumores cerebrales de bajo grado sobre la función ejecutiva. Se aplica de forma individual, a sujetos con edades comprendidas entre los 6 años y medio y 89 años, y su duración es variable. Contiene un baremo de puntuaciones típicas estratificadas por edades y años de escolarización. Los sujetos a los que se aplique la prueba deben poseer una visión normal, con capacidad para discriminar visualmente los estímulos de color, forma y número.

Está formado por 4 tarjetas-estímulo (figura 3.1) y 128 tarjetas-respuesta, que contienen figuras de varias formas, colores y números. Después de colocar las cuatro tarjetas estímulo ante el sujeto, se le entrega un bloque de 64 tarjetas y se le indica que empareje cada una de las tarjetas del bloque con una de las tarjetas estímulo de cualquier modo que sea posible. Cada vez que el sujeto coloque una tarjeta se le indicará si lo ha hecho correcta o incorrectamente, sin decirle cuál es la categoría según la cual debe clasificarlas. La aplicación avanza cambiando sucesivamente las categorías de clasificación –color, forma o número- cada vez que el sujeto consigue emparejar 10 tarjetas consecutivas de acuerdo con la categoría establecida como correcta en cada momento, hasta completar un total de 6 categorías, o agotar las 128 tarjetas, momento en el cual se da por concluida la prueba.

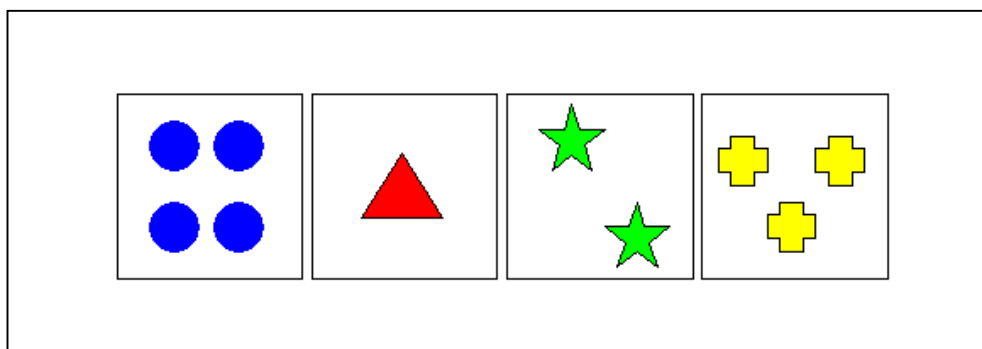


Figura 3.1. Tarjetas-estímulo utilizadas en el test de Wisconsin.

Las dimensiones valoradas a partir de las respuestas dadas por cada paciente son: intentos totales, respuestas correctas, respuestas perseverativas, errores perseverativos, errores no perseverativos y respuestas de nivel conceptual. Para cada dimensión se calcula el número total, porcentaje y puntuación centil correspondiente, aplicando los baremos de puntuación normalizada en función de edad y años de escolarización.

También se recogen en puntuación directa y centil, el número de categorías completas, intentos para completar la primera categoría, y fallos para mantener la actitud, y se realiza el cálculo de una variable denominada “aprender a aprender”, que refleja el promedio de los cambios en eficacia conceptual del sujeto a través de las diversas etapas

de su realización en el WCST, y que sólo puede calcularse en los casos en los que el sujeto ha completado al menos 2 categorías.

3.5.5.4. Test Barcelona

Las pruebas incluídas en el programa integrado de exploración neuropsicológica denominado “Test Barcelona”, representan una sistematización de la exploración neuropsicológica, realizada a partir de métodos clásicos, de métodos presentes en la literatura, y de pruebas de diseño original, creada por Jordi Peña-Casanova en 1986¹⁴⁹. De todos los subtests contenidos en este programa integrado se seleccionaron aquellos que evalúan las capacidades receptivas y expresivas, la atención, y la memoria verbal: dígitos, repetición verbal, denominación visuo-verbal, denominación verbo-verbal, comprensión verbal, comprensión lectora, dictado, memoria verbal, aprendizaje de palabras, aritmética e información-nivel premórbido. El test Barcelona aporta sus propios baremos de puntuaciones normalizadas, en función de la edad y los años de escolarización, para cada subtest.

En el test Barcelona las tareas de memoria de textos son similares a las de la memoria lógica de la Wechsler Memory Scale (WMS), por lo cual se pueden aproximar los hallazgos de ambas pruebas. Según los estudios del autor, el test Barcelona presenta una alta sensibilidad para detectar trastornos cognitivos leves, especialmente en fases iniciales de demencias vasculares, tipo pre-Alzheimer¹⁵⁰. En el ANEXO 3 se presenta, con permiso del autor, el texto utilizado en el subtest de memoria verbal diferida del programa integrado de exploración neuropsicológica “Test Barcelona”.

3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 14.0. Las características clínicas cualitativas de la serie se presentan habitualmente en números absolutos y porcentajes, siempre teniendo en cuenta el número total de pacientes en los que cada dato está recogido y en los que esta característica es aplicable. Los resultados de los tests neuropsicológicos se recogieron y analizaron tanto en valores absolutos y

porcentuales como en puntuación centil ajustada según edad y nivel de estudios utilizando las escalas normalizadas específicas para cada test. Para el estudio estadístico de las variables cuantitativas se calcularon parámetros descriptivos estándar: media, desviación estándar, mediana (como medida central en caso de no seguir una distribución normal), y rango de cada variable como medida de dispersión.

Se evaluó la hipótesis de normalidad en cada variable continua mediante los tests de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk, y fue rechazada en la mayoría de las determinaciones analíticas de hormonas en sangre y en orina, lo que obligó al empleo de pruebas estadísticas no paramétricas, como el test U de Mann-Whitney y el análisis de varianza de Kruskal-Wallis, para las comparaciones entre ellas. En la comparación de variables cuantitativas de distribución normal entre dos o más de dos grupos se utilizaron la pruebas t de Student y ANOVA respectivamente. Para el análisis de datos cualitativos en tablas 2 x 2 se empleó la prueba Chi cuadrado de Pearson (χ^2), la χ^2 corregida por Yates cuando la frecuencia mínima esperada fue menor de 5 y el test exacto de Fisher en los casos requeridos por el tamaño de muestra.

La representación gráfica de las diferencias en las variables cuantitativas entre grupos se realiza mediante diagramas de cajas, en los cuales quedan reflejados la mediana, el rango, a excepción de los valores atípicos, y el rango intercuartil. Las variables categóricas se representan mediante gráficos de barras de frecuencias y de sectores.

Para determinar si las diferencias halladas entre ambos grupos eran debidas al efecto de la radioterapia, o al de alguna otra variable cualitativa relacionada con ella, se llevaron a cabo análisis de regresión múltiple mediante el modelo logístico, univariantes en el caso de variables relacionadas entre sí, y multivariantes para las variables independientes. Se realizó un análisis factorial, a través del cálculo de la matriz de componentes rotados, que permitió agrupar los ítems puntuados en cada test en función de la dimensión medida por cada uno, y determinar cuáles de ellos eran los más representativos de la variabilidad hallada en los resultados. Así mismo se estimó el efecto absoluto de la radioterapia, ajustando por todos los posibles factores de confusión, a partir de los coeficientes obtenidos en los análisis de regresión.

La correlación entre dos variables se evaluó mediante el coeficiente de correlación lineal de Pearson y el coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman. Dado que ambos coeficientes sólo detectan diferencias si la relación entre las dos variables

analizadas es lineal, y ante la posibilidad de una actuación simultánea de más de un factor sobre los resultados de los tests, para el estudio de correlación entre éstos y el tiempo desde la radioterapia hasta la evaluación cognitiva, así como la edad del paciente en el momento de la irradiación, se realizaron además análisis de regresión lineal con un intervalo medio predictivo del 95%, tanto para la serie general, como para los distintos subgrupos según el tipo de adenoma.

La probabilidad de permanecer libre de enfermedad tras la radioterapia se calculó mediante el método del producto límite de Kaplan y Meier, y la comparación de las curvas de supervivencia para distintos valores de cada variable, mediante los tests de Log-Rank y de Breslow, utilizando la corrección de Bonferroni en el caso de comparaciones múltiples. El tiempo libre de enfermedad se definió como el intervalo transcurrido desde la radioterapia hasta la obtención de puntuaciones no superiores al percentil 50 en la categoría del test memoria verbal diferida tras preguntas del Barcelona, o al percentil 20 en la categoría de errores perseverativos del Wisconsin, o hasta el momento de realizar los tests para pacientes que mostraron un rendimiento superior.

ANEXO 1
CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

-Usted ha sido seleccionado por su médico para participar en un estudio cuyo objetivo es describir con precisión cuáles son los efectos de la Radioterapia craneal sobre las funciones neuropsicológicas (memoria, atención, lenguaje) de pacientes adultos con adenomas hipofisarios.

-Si usted acepta participar únicamente deberá cumplimentar unos tests neuropsicológicos en el momento de su visita, con una duración total aproximada de 1 hora.

-Su participación en el estudio no exige la realización de pruebas clínicas adicionales de tipo diagnóstico o funcional (extracción sanguínea o similares) y por lo tanto no existen efectos adversos posibles.

-Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Una vez en el estudio usted puede abandonar su participación en el mismo en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que por ello la relación con su médico habitual se vea influida de forma negativa.

-Los datos que se obtengan de su colaboración en este estudio serán tratados de forma confidencial y sólo su médico tendrá acceso a los mismos, respetándose la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999.

-Los resultados del estudio ayudarán a mejorar el manejo clínico de todos los pacientes con adenomas hipofisarios, y con ello su calidad de vida y pronóstico a corto y largo plazo.

-Podrían derivarse además nuevas indicaciones para el uso de tratamientos médicos alternativos a la radioterapia o de nuevas modalidades de radioterapia con menos efectos lesivos sobre las capacidades neurocognitivas.

-Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica, así como por la Comisión de Investigación del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid y es financiado a través de la Universidad Autónoma de Madrid por los laboratorios Novartis.

-El Director del proyecto es el Dr. Tomás Lucas Morante Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Puerta de Hierro de Madrid y la investigadora responsable del estudio es la Dra. Beatriz Lecumberri Santamaría, Médico Especialista en Endocrinología y Nutrición.

-Si ha leído y comprendido este escrito y está conforme con participar en el estudio, puede firmar en el lugar señalado.

Nombre del paciente o representante
legal (señalar según corresponda)

Fecha

Firma

Nombre del investigador
que recoge los datos

Fecha

Firma

ANEXO 2
HOJA DE DE RECOGIDA DE DATOS

<p><u>1-Datos de filiación</u></p> <p>Nº de paciente: Iniciales: NHC: Edad: Sexo: Estado Civil: Zurdo: Nivel educacional: Profesión/Ocupación:</p> <p><u>2-Diagnóstico (Dx)</u></p> <p>Tipo de adenoma: Fecha de Dx: Tpo de evol sint hasta el Dx: Obesidad: HTA: DM: Galactorrea: Alteraciones Campimétricas: RMN/TAC: Expansiones: Enfermedades concomitantes: Cáncer/vascul/neurol/tiroid GH BM: SOG: IGF-1: Ritmo Cortisol: Cort DXA 1mg: Cort DXA 8 mg: ACTH: CLU BM: CLU DXA 8mg: Cateterismo senos petrosos: PRL: Déficits: GH/Gn/ACTH/TSH: Diabetes Insípida:</p> <p><u>3-Cirugía (Qx):</u></p> <p>Fecha: Tipo de Qx: Invasión Qx: Hallazgos Qx: Actuación Qx: Diabetes Insípida post-Qx: Complicaciones post-Qx:</p>	<p><u>4-Datos post-quirúrgicos</u></p> <p>RMN/TAC: GH BM: IGF-1: PRL: Ritmo Cortisol: CLU BM: Déficits: GH/Gn/ACTH/TSH Otras cirugías: N°/Tipo/Fecha</p> <p><u>5-Radioterapia (RT)</u></p> <p>Fechas inicio y final de RT: Tipo de RT: Dosis total: Dosis por fracción: N° Fracciones: Tamaño Campos: Area: Tiempo entre Qx y RT: Otras RT: N°/Tipo/Fecha Edad en el momento de la RT</p> <p><u>6-Última revisión</u></p> <p>Fecha: Obesidad: HTA: DM: Galact: Alt camp: RMN/TAC: Expansiones: GH BM IGF-1 PRL Déficits: GH/Gn/ACTH/TSH Tratamientos sustitutivos Curación: Tratamientos médicos: Tpo de seguimiento desde RT:</p>	<p><u>7-Evaluación neuropsicológica</u></p> <p>Fecha: I-MINI-MENTAL Valoración subjetiva: Resultado objetivo centil:</p> <p>II-BENTON N° respuestas correctas: N° errores totales: Tipo de errores: Lateralización de errores:</p> <p>III-WISCONSIN Errores totales: Resp perseverativas: Errores perseverativos: Errores no perseverativos: Resp de nivel conceptual: N° categorías completas: N° intentos para 1ª categoría: N° fallos en mantener actitud:</p> <p>IV-BARCELONA Dígitos directos: Dígitos inversos: Repetición verbal: Denominación visuo-verbal: Denominación verbo-verbal: Comprensión verbal: Comprensión lectora: Dictado: Memoria de textos: 1-Inmediata espontánea: 2-Inmediata tras preguntas: 3-Diferida espontánea: 4-Diferida tras preguntas: Aprendizaje de palabras: Problemas aritméticos: Problemas aritméticos tiempo: Información:</p>
---	--	---

ANEXO 3
SUBTEST DE MEMORIA VERBAL DIFERIDA
DEL TEST BARCELONA

SUBTEST - ITEM**PUNTUACION****** TEXTOS DIFERIDOS (5 min.) (23)**☐

EVOC

☐

PREG

TEXTO A: Una mujer / anciana / tenía una gallina / que ponía huevos de oro /
Como la mujer quiso tener pronto mucho oro / mató a la gallina / la abrió / para
ver qué tenía dentro / y vio que era una gallina como las demás.

Evocación diferida	Preguntas	Respuestas
1. 0 0.5 1	¿Qué persona sale en la historia?	0 0.5 1
2. 0 0.5 1	¿Qué edad tenía, aproximadamente?	0 0.5 1
3. 0 0.5 1	¿Qué animal sale en la historia?	0 0.5 1
4. 0 0.5 1	¿Cómo eran los huevos que ponía?	0 0.5 1
5. 0 0.5 1	¿Quería tener mucho oro la mujer?	0 0.5 1
6. 0 0.5 1	¿Qué hizo con la gallina?	0 0.5 1
7. 0 0.5 1	¿Qué hizo después de matarla?	0 0.5 1
8. 0 0.5 1	¿Por qué la abrió, qué quería saber?	0 0.5 1
9. 0 0.5 1	¿Cómo era por dentro la gallina?	0 0.5 1

TEXTO B: Juan García / de 63 años de edad / alcalde de Berga / provincia de
Barcelona / Cuando planificaba su campaña electoral / empezó a notar dolores
en la espalda / Estuvo ingresado tres días / en el Hospital Clínico / para que
le hicieran exploraciones médicas / Se le diagnosticó una enfermedad vírica inofensiva /
Luego, con su mujer / Carmen / y sus dos hijos / Antonio y Tomás / continuaron
la campaña.

Evocación diferida	Preguntas	Respuestas
1. 0 0.5 1	¿Cómo se llamaba la persona de la historia leída?	0 0.5 1
2. 0 0.5 1	¿Qué edad tenía?	0 0.5 1
3. 0 0.5 1	¿Cuál era su cargo? ¿Dónde?	0 0.5 1
4. 0 0.5 1	¿En qué comarca (provincia) vivía?	0 0.5 1
5. 0 0.5 1	¿Qué estaba haciendo o preparando?	0 0.5 1
6. 0 0.5 1	¿Se encontraba bien de salud?	0 0.5 1
7. 0 0.5 1	¿Lo llevaron al hospital? ¿A cuál?	0 0.5 1
8. 0 0.5 1	¿Cuántos días estuvo ingresado?	0 0.5 1
9. 0 0.5 1	¿Para hacerle qué, le llevaron al hospital?	0 0.5 1
10. 0 0.5 1	¿Qué le diagnosticaron?	0 0.5 1
11. 0 0.5 1	¿Qué otros familiares salen en la historia?	0 0.5 1
12. 0 0.5 1	¿Cómo se llamaba su mujer?	0 0.5 1
13. 0 0.5 1	¿Cómo se llamaban sus hijos?	0 0.5 1
14. 0 0.5 1	¿Qué hicieron después de salir del hospital?	0 0.5 1

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Del total de 132 pacientes que realizaron la evaluación neurocognitiva, 68 habían sido tratados con cirugía exclusivamente y 64 recibieron además algún tipo de radioterapia. De estos 64 pacientes radiados se excluyeron para el análisis 7 que habían recibido radioterapia estereotáxica fraccionada y 1 tratado con radiocirugía. En el grupo restante de 56 pacientes, dos pacientes habían sido radiados utilizando unidades de Cobalto 60 (telecobaltoterapia), y en el resto se utilizó un acelerador lineal, mediante técnica de radioterapia convencional administrada en 2 campos laterales, paralelos y opuestos. Por tanto, la serie final cuyos resultados se presentan a continuación, estaba compuesta por 124 pacientes con adenomas hipofisarios operados mediante cirugía transesfenoidal, 56 de ellos radiados mediante radioterapia convencional (grupo RT) y 68 no radiados (grupo Qx).

4.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA SERIE

4.1.1. Edad

La edad media de los 124 pacientes incluídos en la serie total a estudio fue de $50,3 \pm 12,8$ años, con un rango entre 20 y 78 años (figura 4.1). La media de edad en el grupo de pacientes no radiados fue de $49,5 \pm 13,4$ y en el de radiados $51,2 \pm 11,9$, sin hallarse diferencias significativas en el análisis estadístico entre ambos grupos Qx y RT (tabla 4.1).

4.1.2. Sexo

El 63,7% de los pacientes fueron mujeres (79/124) y el 36,3% varones (45/124) (figura 4.1). En el grupo de pacientes no radiados el 69,1% eran mujeres (47/68) y el 30,9% eran varones (21/68), y en el de radiados el 57,1% eran mujeres (32/56) y el 42,9% varones (24/56). No se hallaron diferencias significativas en la distribución por sexos entre ambos grupos (tabla 4.1). En cuanto a la distribución por sexos según el tipo de tumor, el 60,6% de todos los pacientes con acromegalia de la serie, el 81,8% de los diagnosticados de enfermedad de Cushing, el 50% de aquellos con prolactinomas, y el 53% de los catalogados como no productores, eran mujeres.

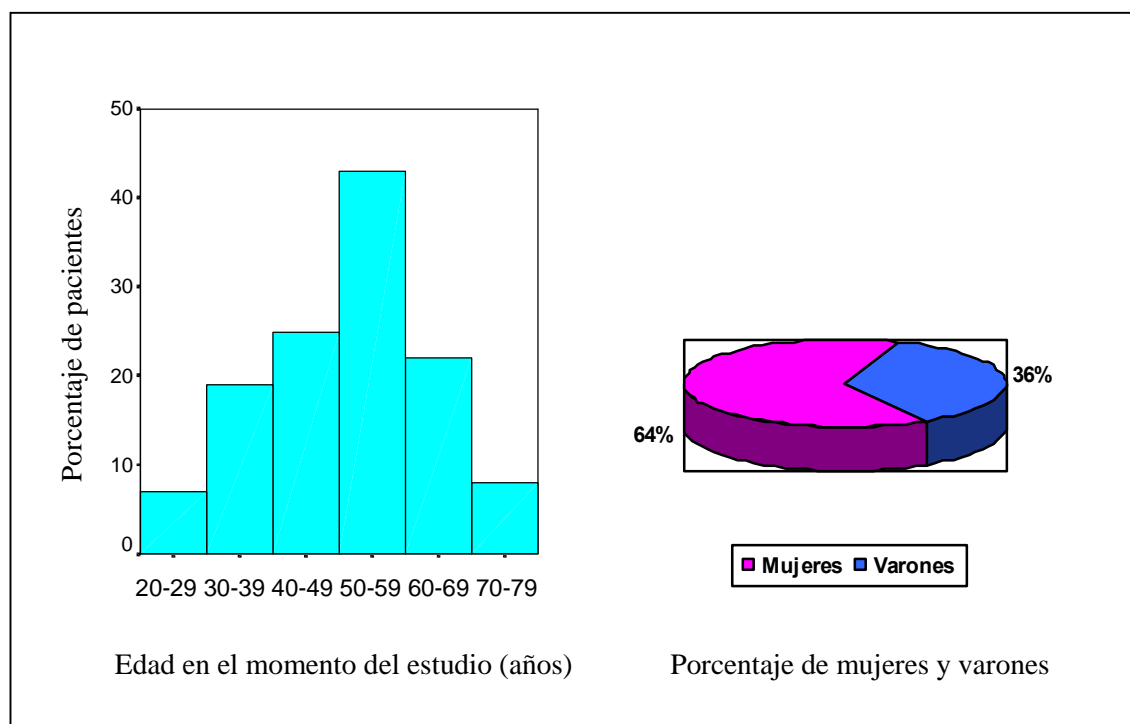


Figura 4.1. Distribución de los pacientes de la serie por edad y sexo.

4.1.3. Estado civil

En el grupo total el 70,2% de los pacientes estaban casados (87/124), el 22,6% eran solteros (28/124), 4% divorciados (5/124) y 3,2% viudos (4/124). La distribución del tipo de situación civil en los grupos Qx y RT fue similar a la de la serie general, sin encontrarse tampoco diferencias significativas entre ambos grupos (tabla 4.1).

4.1.4. Nivel educacional

Según la información facilitada por los pacientes, un 2,4 % de ellos no tenían estudios de ninguna clase (3/124), un 8,9% sabían únicamente leer y escribir, otro 8,9% tenían estudios primarios (11/24), el 37,1% había completado el bachiller elemental-EGB (46/124), 12,1% poseían estudios medios (15/124), y el 30,6% habían completado estudios superiores (38/124). La distribución de los niveles educacionales era también similar en los grupos Qx y RT, sin diferencias significativas entre ellos (tabla 4.1).

4.1.5. Profesión / ocupación

Un 42,7% de los pacientes se dedicaban a sus labores, o eran pensionistas (53/124), 4% eran obreros, agricultores o ganaderos (5/124), 25% eran empleados (31/124), 5,6% comerciantes (7/124), 28,2% se dedicaban a profesiones liberales (35/124) y 2,4% a otras labores (3/124). De nuevo esta distribución no se modificó al analizar los tipos de ocupación en los grupos de pacientes Qx y RT (tabla 4.1).

	Qx (%)	RT (%)	Total (%)	Comparación p
• Número de pacientes	68	56	124	NS
• Edad				
Media	49,5	51,2	50,3	NS
Desviación estándar	13,4	11,9	12,8	NS
Mínimo-máximo	20-78	25-74	20-78	NS
• Sexo				
Varón	21 (30,9)	24 (42,9)	45 (36,3)	NS
Mujer	47 (69,1)	32 (57,1)	79 (63,7)	NS
• Estado civil				
Soltero	16 (23,5)	12 (21,4)	28 (22,6)	NS
Casado	48 (70,6)	39 (69,6)	87 (70,2)	NS
Viudo/divorciado	4 (5,9)	5 (8,9)	9 (7,2)	NS
• Nivel educacional				
Sin estudios/leer y escribir	7 (10,3)	7 (12,5)	14 (11,3)	NS
Estudios primarios/EGB	34 (50)	23 (41,3)	57 (46)	NS
Estudios medios	6 (8,8)	9 (16,1)	15 (12,1)	NS
Estudios superiores	20 (29,4)	18 (32,1)	38 (30,6)	NS
• Profesión				
Sus labores/pensionista	26 (38,2)	27 (48,2)	53 (42,7)	NS
Obrero	2 (2,9)	3 (5,4)	5 (4)	NS
Empleado	17 (25)	14 (25)	31 (25)	NS
Profesión liberal/otros	18 (26,4)	17 (30,3)	35 (28,2)	NS

Tabla. 4.1. Comparación de las características demográficas entre el grupo de pacientes radiados y el de no radiados.

4.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA SERIE

4.2.1. Tiempo de evolución de la enfermedad

La mediana del tiempo de evolución de la enfermedad hasta el diagnóstico en la serie general fue de 4 años, al igual que en los grupos Qx y RT, con un rango entre 0 y 20 años. El tiempo medio de evolución de los síntomas en el grupo Qx, 4,69 años, fue ligeramente superior al del grupo RT, 3,91 años, sin que esta diferencia resultara estadísticamente significativa (tabla 4.2).

4.2.2. Manifestaciones clínicas al diagnóstico

En el momento del diagnóstico del adenoma no hubo diferencias significativas entre la prevalencia de obesidad, hipertensión, diabetes, galactorrea o déficits campimétricos en el grupo de pacientes que posteriormente requerirían tratamiento radioterápico y la de los que sólo serían operados. La distribución de estas patologías en ambos grupos tampoco difirió de la del grupo total. Hasta un 44,4 % de los pacientes eran obesos, 41,1% hipertensos, 30,9% diabéticos, 25% presentaban alteraciones campimétricas y tan sólo 8,1% presentaron galactorrea, bien espontánea o a la expresión (tabla 4.2).

4.2.3. Tipo de adenoma hipofisario

De los 124 pacientes incluidos en el estudio, 66 fueron diagnosticados de acromegalia (53,2%), 33 de enfermedad de Cushing (26,6%), 8 presentaron prolactinomas (6,5%), 15 adenomas no funcionantes (12,1%), uno un adenoma productor de TSH, que requirió radioterapia y otro un adenoma productor de gonadotropinas, que fue tratado exclusivamente con cirugía (0,8% cada uno respectivamente). En cuanto a la distribución por grupos, la frecuencia de acromegalias era significativamente mayor en el grupo Qx, que en el grupo RT, (61,8% vs 42,9%, $p=0,026$) y se encontró una proporción mayor de adenomas no productores en el grupo de radiados que en el de operados, (9,6 y 5,9%), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El número de pacientes con adenomas productores de ACTH y prolactina fue similar en ambos grupos (tabla 4.2).

4.2.4. Tamaño tumoral inicial

Las RM realizadas al diagnóstico en los pacientes incluidos en el estudio, mostraron un porcentaje mayor de microadenomas, o adenomas grado I, y menor de macroadenomas, sobre todo a expensas de los macroadenomas invasores grado III y IV, en el grupo de pacientes no radiados frente al de radiados. Sin embargo las diferencias detectadas, que fueron de mayor magnitud en los pacientes con acromegalia y con adenomas no productores, no alcanzaron significación estadística (tabla 4.2). Un análisis posterior reveló la ausencia de diferencias entre ambos grupos, en cuanto al tipo de expansiones presentadas por los macroadenomas.

4.2.5. Enfermedades concomitantes

Además del adenoma hipofisario para el que habían recibido tratamiento, un 8% de los pacientes (10/124) habían sido previamente diagnosticados de cáncer, entre los que se encontraron dos meningioma, dos carcinomas espinocelulares de suelo de boca, un carcinoma de endometrio, otro intravulvar, un adenocarcinoma de recto, un hipernefroma, y un insulinooma en el seno de un MEN-1, todos ellos curados en el momento del estudio. Un 4,8% (6/124) padecían algún tipo de enfermedad vascular, como estenosis sintomática de grandes o pequeñas arterias, síndrome antifosfolípido o antecedente de apoplejía hipofisaria, 3,2% (4/124) alguna patología neurológica distinta de la epilepsia, como neuralgias del trigémino, vértigo de Menière o antecedente de traumatismo craneoencefálico tras accidente de tráfico sin pérdida de conciencia, 3,2% (4/124) presentaban enfermedad tiroidea benigna, y otro 1,6% dislexia (2/124). La distribución de enfermedades concomitantes encontrada en la serie general fue prácticamente superponible a la de los grupos Qx y RT por separado (tabla 4.2).

	Qx (%)	RT (%)	Total (%)	Comparación p
• Tiempo de evolución				
Media	4,6	3,9	4,3	NS
Desviación típica	3,8	2,5	3,3	NS
• Clínica al diagnóstico				
Obesidad	37 (54,4)	32 (57,1)	69 (55,6)	NS
Hipertensión	28 (41,2)	23 (41,1)	51 (41,1)	NS
Diabetes	21 (30,9)	17 (30,9)	38 (30,9)	NS
Galactorrea	6 (8,8)	4 (7,2)	10 (8,1)	NS
Alteraciones campimétricas	13 (19,1)	18 (32,1)	31 (25)	NS
• Diagnóstico				
Acromegalia	42 (61,8)	24 (42,9)	66 (53,2)	0,026*
Cushing	17 (25)	16 (28,6)	33 (26,6)	NS
Prolactinoma	4 (5,9)	4 (7,1)	8 (6,5)	NS
No funcionante	4 (5,9)	11 (19,6)	15 (12,1)	NS
TSHomas	0 (0)	1 (1,8)	1 (0,8)	NS
Gonadotropinomas	1 (1,5)	0 (0)	1 (0,8)	NS
• Tamaño tumoral inicial				
Microadenoma	25 (36,8)	9 (16,1)	34 (27,4)	0,086
Macroadenoma	24 (35,3)	28 (50)	52 (42,3)	0,077
• Enfermedades concomitantes				
Cáncer	6 (8,8)	4 (7,1)	10 (8)	NS
Enfermedades vasculares	4 (5,9)	2 (3,6)	6 (4,8)	NS
Enfermedades neurológicas	2 (2,9)	2 (3,6)	4 (3,2)	NS
Enfermedades tiroideas	2 (2,9)	2 (3,6)	4 (3,2)	NS
Dislexia	1 (1,5)	1 (1,8)	2 (1,6)	NS

Tabla 4.2. Comparación de las características clínicas entre los pacientes radiados y los no radiados. $P < 0,05^*$ = diferencia estadísticamente significativa.

4.3. ESTUDIOS HORMONALES

4.3.1. Situación hormonal al diagnóstico

Las medias de los niveles de GH e IGF-1 basales al diagnóstico en los 66 pacientes con acromegalia fueron 20,07 y 863,95 µg/L respectivamente, sin encontrarse diferencias entre los grupos Qx y RT. Los 33 pacientes con enfermedad de Cushing presentaron en su conjunto unas medias de cortisol plasmático, ACTH y cortisol libre urinario basales al diagnóstico de 24,14 µg/dl, 51,47 pg/ml y 410,01 µg/día, sin diferencias entre los grupos Qx y RT para el cortisol plasmático y ACTH. Los niveles de CLU en el grupo RT fueron discretamente superiores a los del grupo Qx (445 vs 376 µg/día), pero esta diferencia no alcanzó significación estadística. Los niveles medios de prolactina sí fueron significativamente superiores en los grupos de pacientes radiados con prolactinomas y con adenomas no funcionantes frente a los grupos no radiados con los mismos diagnósticos ($p < 0,0001$), y discretamente más elevados en los pacientes radiados con acromegalia que en los no radiados, sin diferencias en aquellos con enfermedad de Cushing (tabla 4.3).

	Qx Media ± DS	RT Media ± DS	Total Media ± DS	Comparación p
• Acromegalia				
GH (µg/L)	21,2 ± 20,2	18,1 ± 15,5	20,1 ± 18,5	NS
IGF-1 (µg/L)	889,1 ± 284,3	820,1 ± 206,2	863,9 ± 259,1	NS
PRL (µg/L)	32,3 ± 85,6	51,5 ± 80,5	39,3 ± 83,6	NS
• Enfermedad de Cushing				
Cortisol plasmático (µg/dl)	22,5 ± 5,8	25,8 ± 7,5	24,1 ± 51,4	NS
ACTH (pg/ml)	58,2 ± 23,4	44,2 ± 9,2	51,4 ± 32,1	NS
CLU (µg/día)	376,9 ± 254,6	445,1 ± 341,1	410,1 ± 296,8	NS
PRL (µg/L)	15,6 ± 9,9	17,5 ± 16,5	32,5 ± 26,9	NS
• Prolactinomas				
PRL (µg/L)	217,5 ± 57,5	1686,2 ± 2190,2	951,9 ± 1635,1	<0,0001*
• No funcionantes				
PRL (µg/L)	5,34 ± 8,5	40,5 ± 38,5	31,1 ± 36,5	0,009*

Tabla 4.3. Comparación de los valores hormonales al diagnóstico entre el grupo de pacientes radiados y el de no radiados.

4.3.2. Situación hormonal tras la cirugía

No hubo diferencias significativas entre los valores medios hormonales de GH ni de IGF-1 tras la cirugía en los pacientes con acromegalia entre ambos grupos, aunque había un aumento no significativo de los niveles de CLU basal medio en los pacientes con enfermedad de Cushing que posteriormente fueron tratados con radioterapia ($p<0,05$). La incidencia de diabetes insípida, tanto transitoria como permanente, fue significativamente superior en el grupo Qx que en el RT.

4.3.3. Situación hormonal en el momento de la evaluación neuropsicológica

En el momento de la evaluación neuropsicológica, el 68,5% de todos los pacientes estaban curados de su enfermedad, según los criterios de curación específicos para cada tipo de adenoma señalados previamente en el apartado 1.1.7, mientras que el 31,5 % de ellos persistían enfermos. Los porcentajes de pacientes curados y no curados en los grupos Qx y RT eran prácticamente iguales a los de la serie general, sin hallarse diferencias significativas entre ambos grupos.

Se encontró un número significativamente mayor de déficits hipofisarios, en los pacientes tratados con radioterapia, que en los no radiados, aunque el momento de aparición de estos déficits fue variable, incluso años después de la radioterapia. En concreto, en los grupos RT y Qx respectivamente, el 83,9 vs 33,8% de los pacientes presentaban déficits de gonadotropinas, 60,7 vs 19,1% déficit de TSH, 44,6 vs 14,7% de GH ($p<0,0001$ en todos los casos), y 57,1 vs 33,8% déficit de ACTH ($p<0,008$). En total, en el momento de realizar los tests un 92,9% de los pacientes que habían sido tratados con radioterapia presentaban algún déficit hipofisario, frente al 47,1% de los que no habían recibido radioterapia ($p<0,001$).

Paralelamente, una proporción significativamente mayor de pacientes utilizaban algún tratamiento hormonal sustitutivo en el momento del estudio en el grupo RT frente al grupo Qx ($p<0,001$). Sin embargo, la proporción de pacientes con algún déficit hipofisario que utilizaban medicación sustitutiva fue similar entre ambos grupos Qx y RT (tabla 4.4).

	Qx (%)	RT (%)	Total (%)	Comparación p
• Curación	47 (69,1)	38 (67,9)	85 (68,5)	NS
• Déficits hipofisarios				
Déficit de GH	10 (14,7)	25 (44,6)	35 (28,2)	0,001*
Déficit de gonadotropinas	23 (33,8)	47 (83,9)	70 (56,5)	<0,0001*
Déficit de ACTH	23 (33,8)	32 (57,1)	55 (44,4)	0,008*
Déficit de TSH	13 (19,1)	34 (60,1)	47 (37,9)	<0,0001*
Algún déficit hipofisario	32 (47,1)	52 (92,9)	84 (67,7)	<0,0001*
Algún tratamiento sustitutivo	29 (42,6)	45 (80,4)	74 (59,7)	<0,0001*
Proporción de sustitución	29/32 (90,6)	45/52 (86,5)	74/84 (88)	NS

Tabla 4.4. Comparación de los valores hormonales en el momento de la evaluación neuropsicológica entre el grupo de pacientes radiados y el de no radiados.

4.4. ACTUACIÓN QUIRÚRGICA

El abordaje quirúrgico de la mayoría los pacientes incluídos en el estudio fue realizado entre los años 1971 y 2004 por el mismo especialista, habitualmente a través de una vía transesfenoidal. Tan sólo una paciente, que posteriormente fue radiada, requirió la realización de una craneotomía transfrontal derecha. La exploración directa durante el acto quirúrgico permitió confirmar la presencia de un número significativamente mayor de macroadenomas y menor de microadenomas en el grupo RT frente al Qx ($p=0,009$), y reveló la existencia de invasividad tumoral en un porcentaje levemente superior en el grupo RT que en el Qx, aunque esta diferencia no fue significativa (tabla 4.5). La resección quirúrgica por su parte, fue reportada en más ocasiones por el neurocirujano como total y selectiva en el grupo Qx, y más frecuentemente como subtotal o no selectiva en el grupo RT ($p=0,001$).

La incidencia de complicaciones postquirúrgicas fue globalmente escasa. Excluyendo la diabetes insípida (DI), sólo un 8,3% de los pacientes de la serie general presentaron alguna complicación tras la cirugía, y este porcentaje fue similar en ambos grupos de pacientes radiados y no radiados. La incidencia de diabetes insípida, tanto

transitoria como permanente, fue significativamente mayor en el grupo Qx que en el RT ($p=0,032$), así como la presencia de fístula de LCR (5 casos frente a 1 en ambos grupos respectivamente), aunque esta diferencia no fue significativa. En el grupo RT, por su parte, se encontró un caso de parálisis del VI par craneal, otro de parálisis del III y IV par, otro de hemorragia nasal aguda, y otro de empeoramiento transitorio de la agudeza visual.

Las RM realizadas después de la cirugía fueron informadas en más ocasiones como normales o con cambios postquirúrgicos en el grupo Qx que en el RT, y se hallaron restos tumorales en un número significativamente mayor de pacientes del grupo RT que del Qx, (72,3 vs 33,9%, $p<0,001$), localizados más frecuentemente a nivel intraselar (tabla 4.5). El número de pacientes intervenidos en más de una ocasión fue mayor en el grupo RT que en el Qx ($p=0,043$).

	Qx (%)	RT (%)	Total (%)	Comparación P
• Tamaño tumoral hallado en Qx				
Microadenomas	36 (52,9)	15 (27,3)	51 (41,5)	0,009*
Macroadenomas	21 (30,9)	31 (56,4)	52 (42,3)	
• Invasividad tumoral	17 (25)	16 (29,6)	33 (27)	NS
• Resección total y selectiva	42 (61,8)	13 (24,1)	55 (45,1)	0,001*
• DI transitoria y permanente	25 (36,8)	10 (18,9)	35 (28,9)	0,032*
• Complicaciones postQx excepto DI	5 (7,3)	5 (9,2)	10 (8,3)	NS
• Hallazgos en RMN postQx				
Hipófisis normal o cambios postQx	39 (57,4)	12 (22,2)	51 (41,8)	<0,001*
Restos intraselares	22 (32,4)	34 (63)	56 (45,9)	
Grandes restos	1 (1,5)	5 (9,3)	6 (4,9)	
Silla vacía	6 (8,8)	3 (5,6)	9 (7,4)	
• Más de una cirugía	8 (11,8)	14 (25,9)	22 (18)	0,043*

Tabla 4.5. Comparación de los resultados quirúrgicos.

4.5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En el momento de la evaluación neuropsicológica, un 31,5% de los pacientes no alcanzaban criterios de curación, proporción que se mantenía al analizar los grupos Qx y

RT por separado. Todos los pacientes no curados con adenomas funcionantes utilizaban alguno de los tratamientos médicos específicos para el control de la hipersecreción hormonal propia de su enfermedad, previamente descritos en el apartado 1.1.6.3, siendo la frecuencia de uso de cada uno de ellos similar en ambos grupos de pacientes radiados y no radiados. Los más frecuentemente utilizados fueron la cabergolina para el tratamiento de la hiperprolactinemia, los análogos de somatostatina de liberación retardada para la hipersecreción de GH, y el ketoconazol para aquellos pacientes con hipercortisolismo. Dos pacientes en el grupo Qx y uno en el RT seguían tratamiento con Pegvisomant. La mayoría de los pacientes con largos periodos de seguimiento fueron tratados inicialmente con parlodel y análogos de somatostatina de primera generación, y cambiados posteriormente por los nuevos preparados y fórmulas de administración, una vez estuvieron disponibles.

Por otro lado, un 59,7% de los pacientes del grupo total requerían medicación sustitutiva para algún déficit hipofisario (tabla 4.4), que se utilizó según se detalla en la tabla 1.9 para cada tipo de déficit, pero en este caso, como ya se ha comentado previamente, aunque la proporción de sustitución fue similar en ambos grupos, la prevalencia de pacientes con tratamientos sustitutivos en el grupo RT era significativamente mayor que en el Qx (80,4 vs 42,6 %, $p<0,001$).

4.6. SPECT

De los 8 SPECTs realizados en total, en 4 de los 5 pacientes radiados (80%) se describieron zonas con alteración de la perfusión cerebral, y sólo uno (20%) fue informado como normal. Las alteraciones consistieron en defectos en la captación del radioisótopo en el área cortical temporal izquierda en 3 casos, y otro mostró una discreta hipoperfusión comparativa del hemisferio izquierdo, con mayor afectación a nivel parietal izquierdo en situación superior próxima a la línea media. De los 3 pacientes no radiados evaluados mediante SPECT, en 2 (66%) no se observaron anomalías, y tan sólo uno 1 (33%) mostró una pequeña zona con alteración de la perfusión regional cerebral del lóbulo temporal izquierdo (tabla 4.6), sin afectación del área cortical.

Por tanto, el hallazgo de alteraciones en la perfusión cerebral fue claramente más frecuente en los pacientes radiados frente a los no radiados (80% frente a 33,3%), y el

patrón de imagen más repetido en los pacientes radiados fue el descrito como pequeñas zonas con alteración de la perfusión regional cerebral en el área cortical del lóbulo temporal izquierdo, manteniendo, el único paciente no radiado que presentó alteraciones en el SPECT, el área cortical preservada. Sin embargo, debido al escaso número de pacientes estudiados, no es posible aplicar a estos resultados análisis estadísticos avanzados y no podemos extraer conclusiones definitivas de los mismos.

Edad/ sexo	Percentil tests	RT	Tipo de adenoma	Resultados
51/mujer	<30	Si	Acromegalia	Pequeña zona con alteración de la perfusión en el área cortical del LTI
47/mujer	<30	Si	Acromegalia	Hipoperfusión hemicerebro izdo
62/mujer	<30	Si	Cushing	Pequeña zona con alteración de la perfusión en el área cortical del LTI
61/varón	<30	Si	Acromegalia	Zona redondeada con alteración de la perfusión en el área cortical del LTI
53/mujer	<30	Si	Acromegalia	Normal
68/varón	>90	No	Gonadotropinoma	Normal
32/mujer	>90	No	Acromegalia	Alteración de perfusión en LTI cerca de la línea media, sin afectación del área cortical
30/varón	>90	No	Cushing	Normal

Tabla 4.6. Descripción de los pacientes en los que se realizó SPECT y de los hallazgos encontrados.

4.7. RESULTADOS DE LOS TESTS NEUROPSICOLÓGICOS

4.7.1. Mini-Mental

Respecto a la percepción subjetiva de los pacientes acerca de posibles déficits de memoria, valorada por ellos mismos y recogida en la pregunta inicial del Mini-Mental, se encontraron diferencias muy significativas entre las respuestas facilitadas por pacientes radiados y no radiados ($p < 0,0001$). Aquellos pacientes que habían recibido radioterapia referían con mucha más frecuencia déficits globales de memoria, y la magnitud de esta

diferencia persistía al comparar los diferentes grados de pérdida de memoria en los que se les pidió que encuadraran cada déficit en concreto (tabla 4.7).

Pérdida de memoria según el paciente	Qx (%)	RT (%)	Total (%)	Comparación p
• Leve	16 (23,5)	24 (42,9)	40 (32,3)	<0,0001 *
• Moderada	3 (4,4)	19 (33,9)	22 (17,7)	<0,0001 *
• Severa	0 (0)	9 (16,1)	9 (7,3)	<0,0001 *
• Total	19 (27,9)	52 (92,9)	71 (57,3)	<0,0001 *

Tabla 4.7. Comparación de los resultados de la valoración por el paciente de pérdida de memoria, entre el grupo de radiados y el de no radiados.

Sin embargo, en relación a la evaluación objetiva de la función cognitiva general testada por el Mini-Mental, no se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones medias globales alcanzadas por cada grupo de pacientes (figura 4.2). Esta ausencia de diferencias se mantuvo al comparar las medias tanto de los valores absolutos alcanzados en el test, como las de los percentiles correspondientes a cada puntuación según edad y nivel de estudios, aplicando escalas normativas obtenidas de la población general.

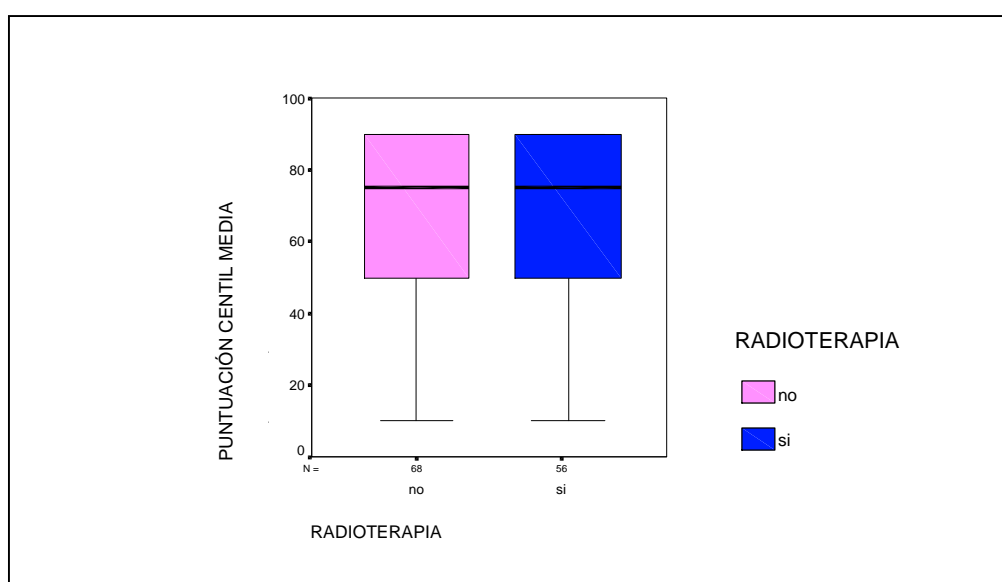


Figura 4.2. Percentiles alcanzados por cada grupo de pacientes radiados y no radiados en el Mini-Mental.

4.7.2. Test de Retención visual de Benton

Tampoco se encontraron diferencias significativas al comparar las medias de los resultados del test de retención visual de Benton (tabla 4.8), ni en el número total de reproducciones correctas, ni en el de errores totales, ni al comparar las diferencias entre el número de reproducciones correctas esperadas, según edad y nivel de estudios y el número de reproducciones correctas obtenidas por cada paciente entre ambos grupos.

De forma adicional se analizaron no sólo el número total de errores, sino el de cada tipo de errores obtenidos en las reproducciones incorrectas, es decir, de omisión, distorsión, perseveración, rotación, desplazamiento y tamaño, así como la localización de los errores a la derecha o a la izquierda, sin hallarse de nuevo diferencias entre los grupos para cada parámetro analizado.

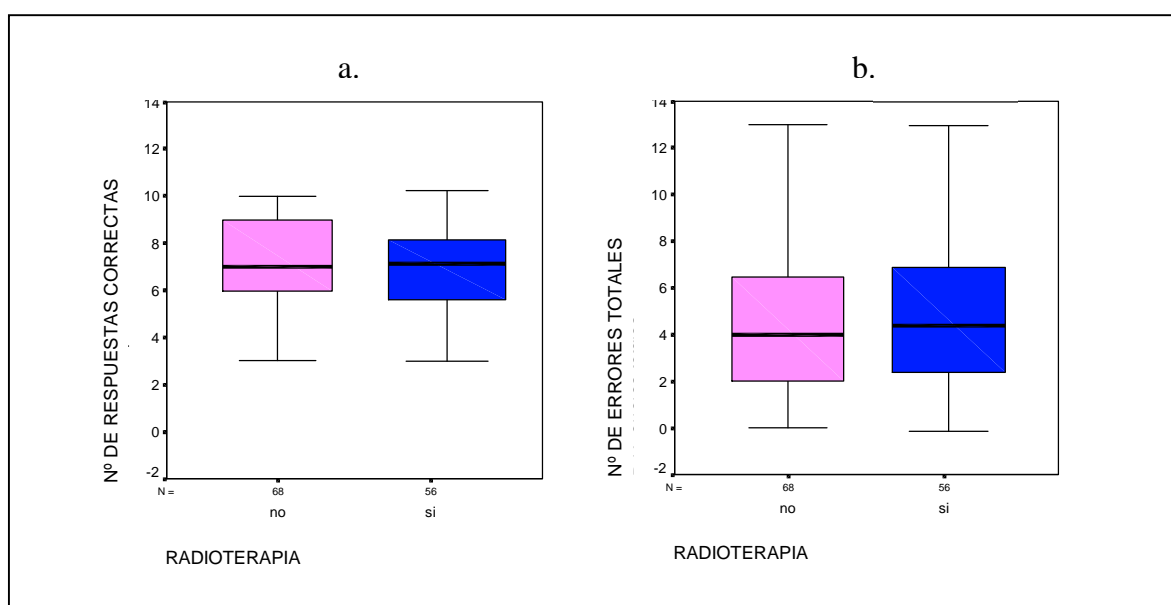


Figura 4.3. Resultados obtenidos en el BVRT en ambos grupos de pacientes radiados y no radiados en las categorías: a. Número de respuestas correctas, b. Número de errores totales.

4.7.3. Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin

En el test de Wisconsin las diferencias máximas entre grupos se observaron en las respuestas y errores perseverativos, donde los pacientes radiados alcanzaron unas puntuaciones significativamente más bajas que las de los no radiados ($p < 0,0001$). También se encontraron diferencias significativas, aunque de menor magnitud que las referidas previamente, en los errores totales ($p = 0,012$), respuestas de nivel conceptual ($p = 0,019$) y número de intentos para completar la primera categoría ($p < 0,027$), todas ellas señalando una peor ejecución del test en los pacientes radiados (figura 4.4).

Este grupo de pacientes también alcanzó un menor número de categorías completas aunque esta diferencia no llegó a alcanzar la significación estadística ($p = 0,055$). No hubo diferencias en cuanto al número de fallos en mantener la actitud y tampoco en los errores no perseverativos, aunque como era de esperar por el mayor número de errores perseverativos cometidos por los pacientes radiados, estos realizan de forma complementaria menos número de errores no perseverativos que los no radiados y consiguen mejores puntuaciones en esta categoría.

Los resultados de los cinco primeros ítems del WCST, es decir, errores totales, respuestas y errores perseverativos, errores no perseverativos y respuestas de nivel conceptual se recogieron en valores totales, y se calcularon sus respectivos porcentajes en relación al número de respuestas totales y los percentiles correspondientes para cada paciente según edad y nivel de estudios.

Al comparar los resultados en estas tres dimensiones se observó que las diferencias entre grupos no sólo se mantenían en el mismo sentido que el descrito previamente sino que aumentaban de forma llamativa, de tal manera que las diferencias en valores totales se incrementaban al comparar porcentajes, y aún más al utilizar los percentiles según edad y nivel de estudios, que son los que se muestran en la tabla 4.8. En cuanto a los tres últimos ítems, número de categorías completas, intentos para completar la primera categoría y fallos para mantener la actitud, tan sólo se dan sus puntuaciones directas, dado que las puntuaciones centiles no corrigen por edad ni por nivel de estudios.

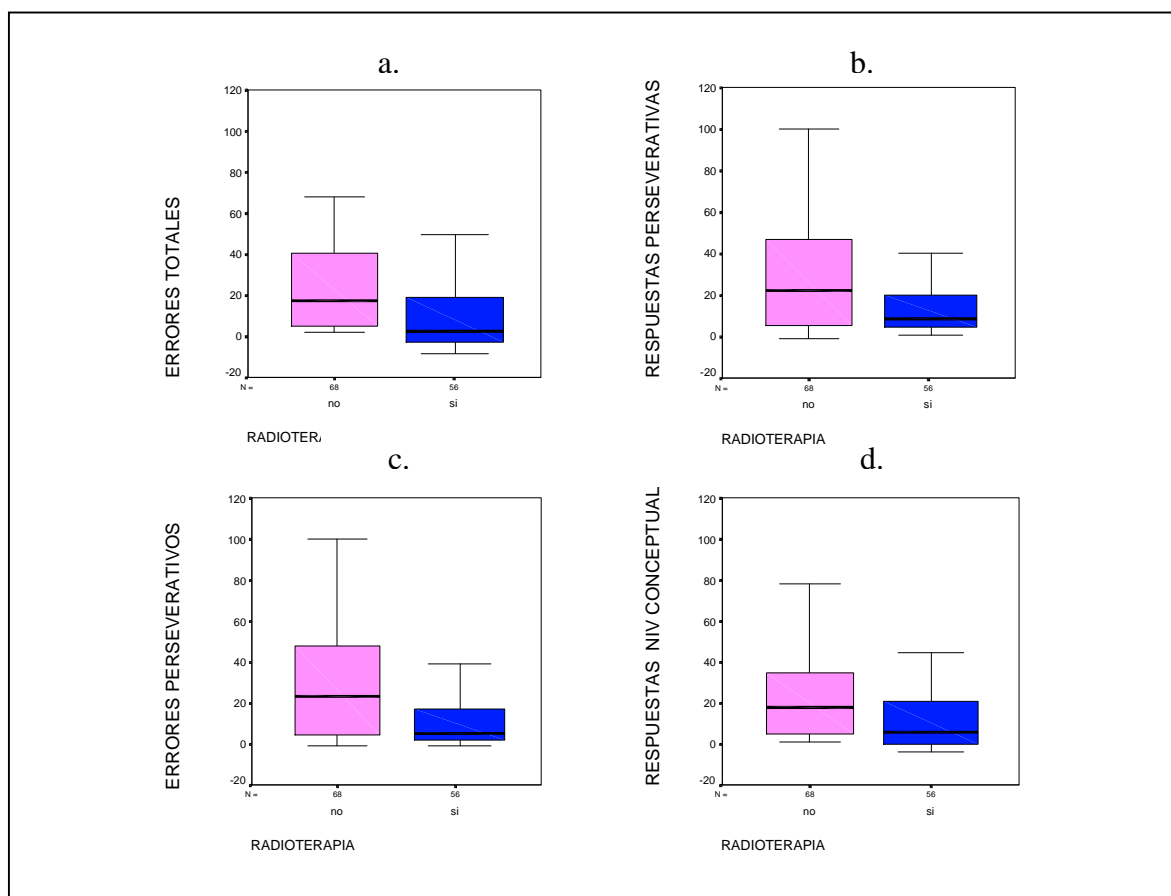


Figura 4.4. Percentiles alcanzados en el WCST por los pacientes radiados y los no radiados en las categorías: a. Errores totales, b. Respuestas perseverativas, c. Errores perseverativos, d. Respuestas de nivel conceptual.

4.7.4. Test Barcelona

De los subtests del Barcelona realizados, se muestran en la tabla 4.9. los resultados más significativos. No se hallaron diferencias en las puntuaciones de los subtests de denominación y comprensión verbal y lectora, ni en la repetición de dígitos directos e inversos. Sin embargo, se encontraron resultados significativamente peores en los todos los ítems del subtest de memoria verbal de textos en los pacientes radiados, frente a los no radiados y estas diferencias aumentaron su significación estadística tras ser corregidas por edad y nivel de estudios ($p < 0,0001$) (figura 4.5).

La repetición diferida de textos y la rememoración tras preguntas se asociaron con una mejoría en las puntuaciones medias relativamente mayor en el grupo Qx que en el RT, respecto a la repetición inmediata y la evocación espontánea respectivamente. Los percentiles obtenidos en los problemas aritméticos, tanto en su resolución, como en el tiempo requerido para ello, fueron también significativamente peores en los pacientes radiados ($p=0,028$ y $0,018$ respectivamente).

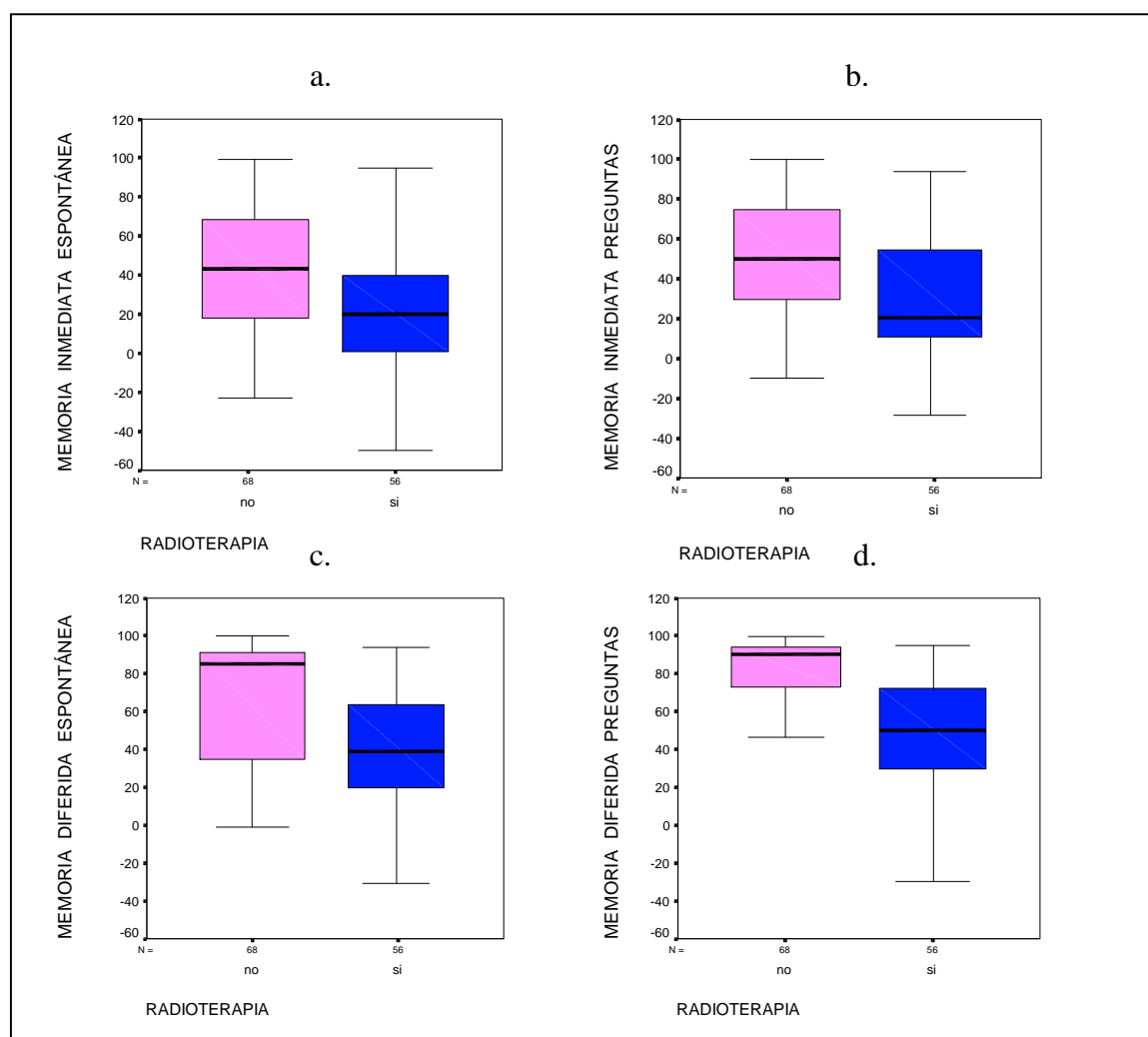


Figura 4.5. Percentiles alcanzados en el subtest de memoria verbal de textos del Barcelona por los pacientes radiados y los no radiados en las categorías: a. Memoria inmediata espontánea, b. Memoria inmediata tras preguntas, c. Memoria diferida espontánea, d. Memoria diferida tras preguntas.

La figura 4.6 presenta la curva de supervivencia libre de enfermedad, considerando como evento la obtención de puntuaciones inferiores al percentil 50 en la categoría de memoria verbal de textos diferida tras preguntas del Barcelona, en los pacientes radiados y no radiados. En ella se puede observar cómo la probabilidad de alcanzar puntuaciones superiores al percentil 50 en los pacientes radiados fue significativamente menor que en los no radiados, y cómo esta diferencia se acentuaba con el paso del tiempo tras el diagnóstico inicial.

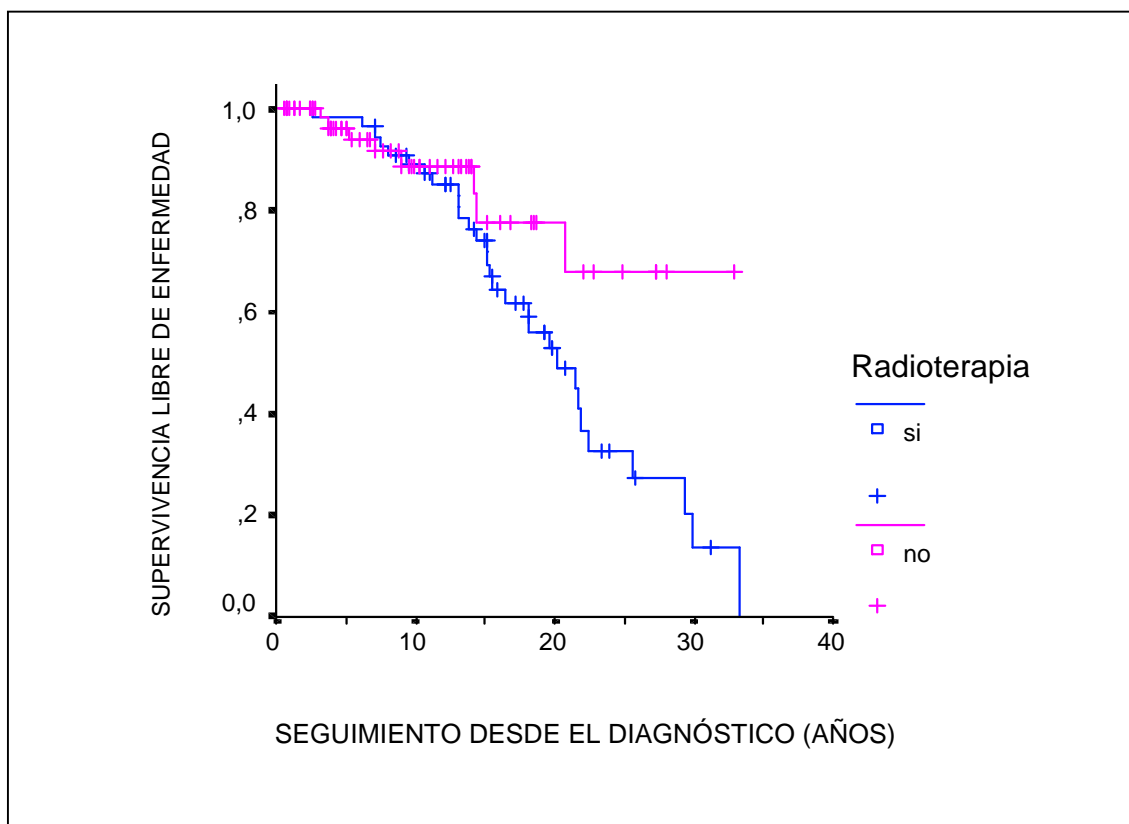


Figura 4.6. Probabilidad de alcanzar puntuaciones superiores al percentil 50 en la categoría de memoria verbal diferida tras preguntas del Barcelona, en los pacientes radiados y los no radiados ($p<0,01$).

	Qx Media \pm DS	RT Media \pm DS	Total Media \pm DS	Comparación p
1-MINI-MENTAL				
Puntuación global	69,0 \pm 20,9	68,0 \pm 22,3	68,6 \pm 21,5	NS
2-BENTON				
Nº Reproducciones correctas	7,2 \pm 1,7	6,8 \pm 1,7	7,1 \pm 1,7	NS
Nº Errores totales	4,2 \pm 3,2	5,0 \pm 3,4	4,6 \pm 3,3	NS
3-WISCONSIN				
Errores totales	23,3 \pm 19,7	14,9 \pm 16,1	19,5 \pm 18,6	0,012*
Respuestas perseverativas	30,0 \pm 28,4	11,9 \pm 13,1	21,8 \pm 24,4	<0,0001*
Errores perseverativos	30,1 \pm 29,0	11,6 \pm 14,3	21,7 \pm 25,2	<0,0001*
Errores no perseverativos	29,3 \pm 27,3	36,5 \pm 26,3	32,5 \pm 26,9	NS
Respuestas niv conceptual	22,2 \pm 19,6	14,7 \pm 14,6	18,8 \pm 17,8	0,019*
Nº categorías completas	4,2 \pm 1,7	3,5 \pm 2,1	3,8 \pm 1,9	0,055
Nº Intentos en 1ª categoría	18,2 \pm 17,4	30,6 \pm 33,1	23,7 \pm 26,3	0,027*
Nº Fallos en mantener actitud	1,1 \pm 1,2	1,2 \pm 1,2	1,1 \pm 1,2	NS
4-BARCELONA				
Dígitos directos	75,1 \pm 25,4	72,8 \pm 25,4	74,0 \pm 25,3	NS
Dígitos inversos	48,0 \pm 33,3	50,1 \pm 32,7	48,9 \pm 32,8	NS
Memoria inmediata espont	45,5 \pm 29,9	23,1 \pm 30,5	35,4 \pm 32,0	<0,0001*
Memoria inmediata preg	51,8 \pm 28,5	28,6 \pm 29,9	41,3 \pm 31,2	<0,0001*
Memoria diferida espont	67,5 \pm 31,1	34,6 \pm 34,8	52,6 \pm 36,6	<0,0001*
Memoria diferida preg	79,7 \pm 19,6	47,4 \pm 20,0	65,1 \pm 29,1	<0,0001*
Aprendizaje de palabras	46,5 \pm 26,6	41,9 \pm 26,2	44,4 \pm 26,4	NS
Problemas aritméticos	47,4 \pm 29,4	34,9 \pm 33,2	41,7 \pm 31,6	0,028*
Problemas aritméticos tpo	49,3 \pm 29,9	36,2 \pm 34,9	43,4 \pm 32,8	0,018*

Tabla 4.8. Comparación de los resultados de la evaluación neuropsicológica entre el grupo de pacientes no radiados y el de radiados, utilizando la prueba U de Mann-Whitney

4.8. INFLUENCIA DE OTROS FACTORES EN LOS RESULTADOS DE LOS TESTS

Con la intención de evaluar la posible influencia de otras variables distintas de la radioterapia en los resultados de los test neuropsicológicos, se realizaron análisis de regresión lineal múltiple mediante el modelo logístico, que incluyeron todas las variables que pudieran actuar sobre los resultados de los tests, es decir, el tipo de adenoma, tamaño tumoral inicial, número de cirugías, restos postquirúrgicos, presencia de déficits hipofisarios y situación de curación de la enfermedad al hacer los tests. Todas estas variables, salvo la situación de curación, estaban significativamente relacionadas con la RT, pero algunas, como el tamaño tumoral inicial y postquirúrgico, y la presencia de déficits hipofisarios, no pudieron ser incluídas en el análisis multivariante debido a su estrecha correlación entre sí, como puede verse en la tabla 4.9, por lo que el estudio de su efecto independiente se realizó a través de regresiones univariantes.

	Diagnóstico	Tamaño inicial	Nº de Qx	Restos PostQx	Déficits hipofisarios
Diagnóstico	-	NS	NS	NS	0,23**
Tamaño inicial	NS	-	NS	0,37**	0,28**
Nº de Qx	NS	NS	-	NS	0,19*
Restos postQx	NS	0,37**	NS	-	NS
Déficits hipofisarios	0,23**	0,28**	0,19*	NS	-

Tabla 4.9. Coeficientes de correlación con sus grados de significación estadística entre las distintas variables relacionadas con la RT. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Se analizó la consistencia interna de las 20 variables puntuadas en los tests, y se concluyó que de todas ellas, las que resumían el mayor porcentaje de la variabilidad total de los resultados eran la percepción subjetiva de memoria en el Mini-Mental, los errores perseverativos del Wisconsin y la memoria verbal diferida tras preguntas del Barcelona, por lo que fueron estas dos últimas las que se utilizaron para los estudios de regresión.

Los análisis confirmaron que el efecto de la RT se mantenía independientemente de la actuación de todas las variables evaluadas, siendo la radioterapia la única que predecía de forma significativa peores resultados en los tests ($p < 0,0001$). Se realizó una estimación del efecto absoluto de la RT, ajustando por tipo de adenoma y tamaño tumoral inicial, que reveló una disminución media de 32 puntos en la puntuación centil del test de memoria verbal diferida tras preguntas, y de 18 puntos en el percentil de errores perseverativos del WCST, independientemente de la variable evaluada. Según la fórmula:

$$\text{Percentil test} = \beta + \beta_1 \cdot X$$

Donde X es la variable RT, $\beta = 79,75$ y $\beta_1 = -32,32$ en la memoria verbal diferida tras preguntas del Barcelona, y $\beta = 30,10$ y $\beta_1 = -18,49$ en los errores perseverativos del WCST.

De forma ilustrativa se presentan a continuación las gráficas de las comparaciones univariantes de los resultados de los tests más discriminativos, en pacientes radiados y no radiados, en los distintos subgrupos que conforman los factores analizados. Como se puede ver, los pacientes radiados alcanzaron resultados significativamente peores que los no radiados independientemente del tipo de adenoma, tamaño tumoral al diagnóstico, número de cirugías, tamaño de los restos postquirúrgicos, presencia de déficits hipofisarios y situación de curación de la enfermedad en el momento de hacer los tests (figuras 4.7 a 4.12).

4.8.1. Influencia de factores prequirúrgicos

4.8.1.1. Tipo de adenoma

El análisis según el tipo de adenoma hipofisario reveló la persistencia de peores resultados en los pacientes radiados de todos los subgrupos, frente a los no radiados. Para este análisis se excluyó el único paciente con adenoma productor de TSH, y el gonadotropinoma se incluyó en el grupo de adenomas no funcionantes. El grupo de pacientes con enfermedad de Cushing fue el que mostró diferencias de mayor magnitud en los resultados de ambos tests entre pacientes radiados y no radiados, seguido por el de acromegalias en los errores perseverativos y el de adenomas no productores en la memoria diferida tras preguntas (figura 4.7).

Como grupo, se observó un rendimiento global medio levemente peor en los adenomas no productores que en el resto de los grupos por tipo de tumor, para la memoria diferida tras preguntas ($p=0,04$).

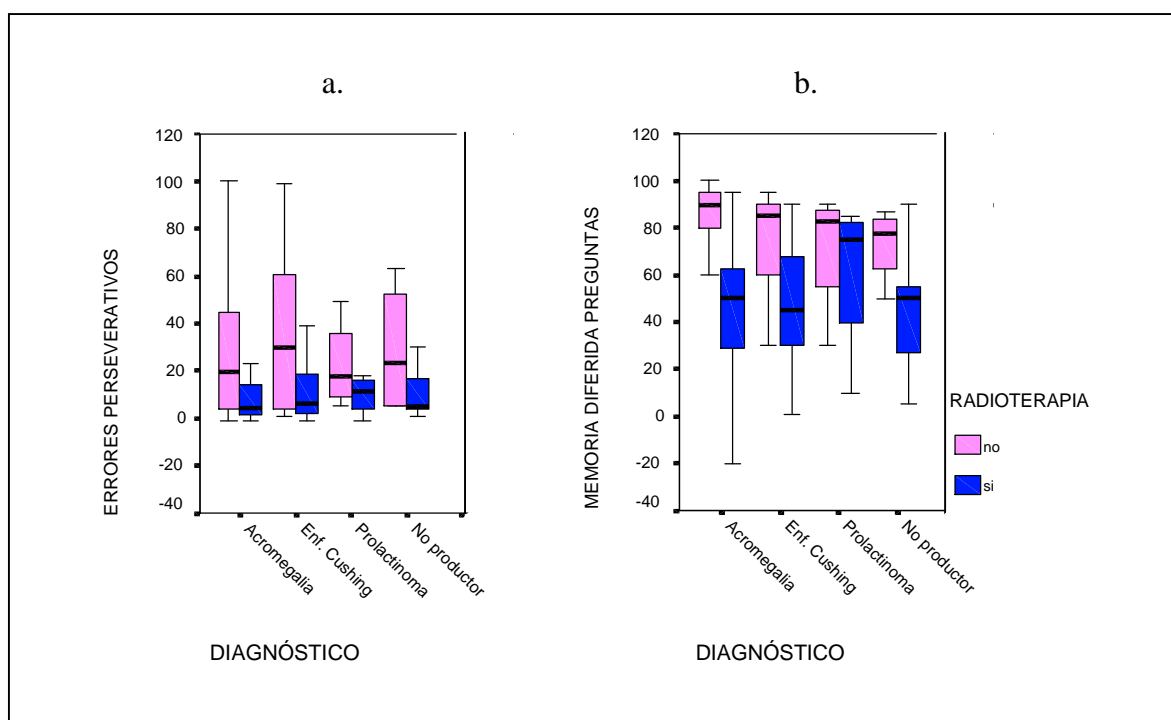


Figura 4.7. Percentiles alcanzados por los pacientes radiados y los no radiados según el tipo de adenoma en las categorías: a. Errores perseverativos del WCST, b. Memoria de textos diferida tras preguntas del subtest de memoria verbal del Barcelona.

4.8.1.2. Tamaño tumoral

Se observaron también resultados significativamente peores en los test neuropsicológicos en los pacientes radiados independientemente del hallazgo inicial de un macroadenoma o un microadenoma, valorado tanto por las pruebas de imagen prequirúrgicas, como por el neurocirujano durante el acto quirúrgico, por lo que el tamaño tumoral inicial tampoco parece explicar las diferencias en los resultados de los test (figura 4.8).

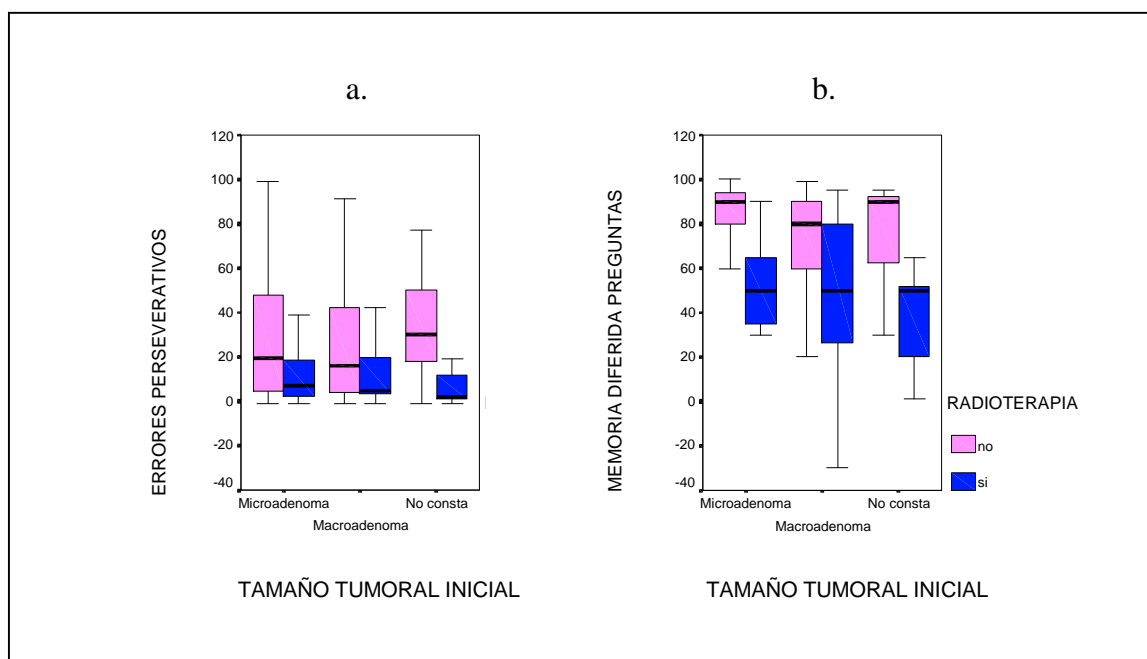


Figura 4.8. Percentiles alcanzados por los pacientes radiados y los no radiados según el tamaño tumoral inicial en las categorías: a. Errores perseverativos del WCST, b. Memoria de textos diferida tras preguntas del subtest de memoria verbal del Barcelona.

4.8.2. Influencia de la actuación quirúrgica

4.8.2.1. Número de cirugías

Los pacientes no radiados intervenidos en más de una ocasión alcanzaron peores resultados que los operados únicamente una vez, sin embargo, esta observación fue de sentido inverso en los pacientes radiados, y las diferencias encontradas no alcanzaron significación estadística. Los pacientes radiados seguían obteniendo peores resultados que los no radiados en ambos grupos, independientemente del número de cirugías. Por lo tanto, aunque el número de cirugías pudiera afectar en cierta medida los resultados de los test en los pacientes no radiados, el efecto deletéreo de la radioterapia se mantiene independientemente del grupo analizado (figura 4.9).

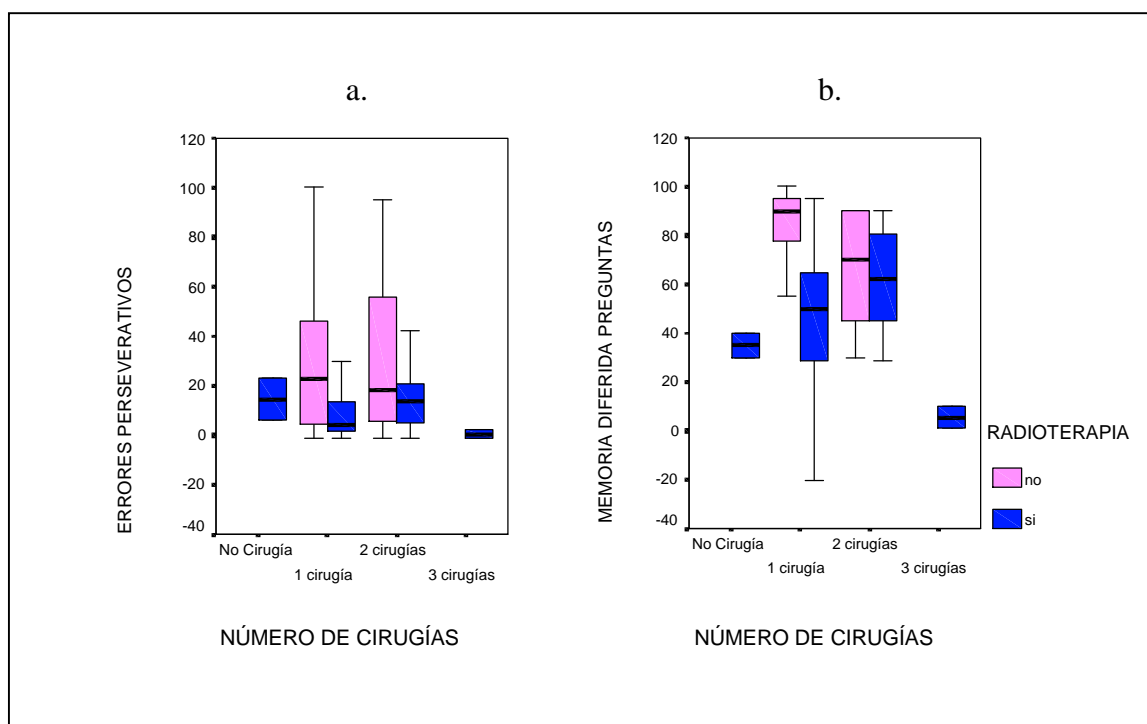


Figura 4.9. Percentiles alcanzados por los pacientes radiados y los no radiados según el número de cirugías en las categorías: a. Errores perseverativos del WCST, b. Memoria de textos diferida tras preguntas del subtest de memoria verbal del Barcelona.

4.8.2.2. Resultados postquirúrgicos

Los pacientes tratados con radioterapia presentaron también peores resultados que los no radiados en los tests independientemente de la naturaleza total o parcial de la resección quirúrgica, que se objetivó a través de la valoración de la presencia y tamaño de restos tumorales en la RM hipofisaria postquirúrgica. Sin embargo, mientras en los pacientes operados esta variable no modificaba los resultados de los tests, dentro de los pacientes radiados se encontró una tendencia hacia peores resultados en aquellos pacientes con grandes restos postquirúrgicos, frente a aquellos con hipófisis normal, restos intraselares o silla turca vacía (figura 4.10).

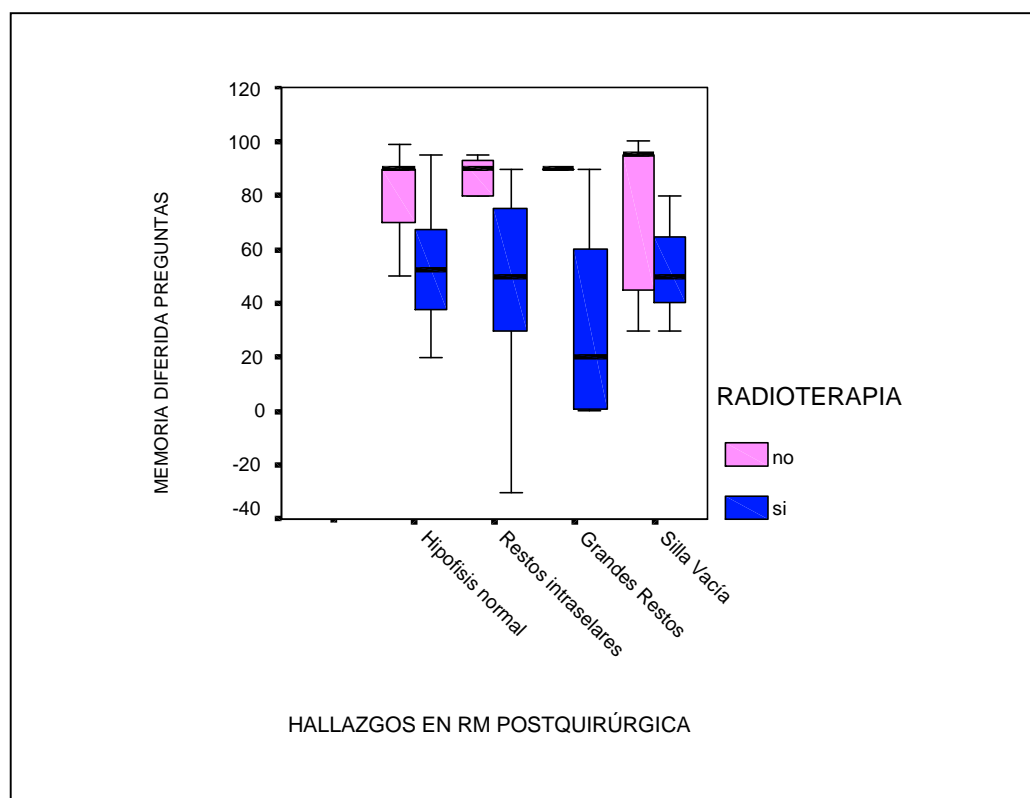


Figura 4.10. Percentiles alcanzados por los pacientes radiados y los no radiados en la categoría de memoria de textos diferida tras preguntas del subtest de memoria verbal del Barcelona, según los hallazgos en la RM postquirúrgica.

4.8.3. Influencia de la situación hormonal en el momento del estudio

4.8.3.1. Situación de curación de la enfermedad

Las diferencias encontradas en la serie general permanecieron sin cambios al analizar los resultados de los tests, tanto en el grupo de pacientes curados de su enfermedad inicial, como en el grupo de pacientes no curados, observándose puntuaciones significativamente peores en los pacientes radiados en ambos grupos, independientemente de la actividad de la enfermedad (figura 4.11) y del tipo de tratamiento médico utilizado para su control. Diversos subanálisis no mostraron diferencias en los resultados de los tests entre los distintos subgrupos según el tipo de tratamiento médico utilizado.

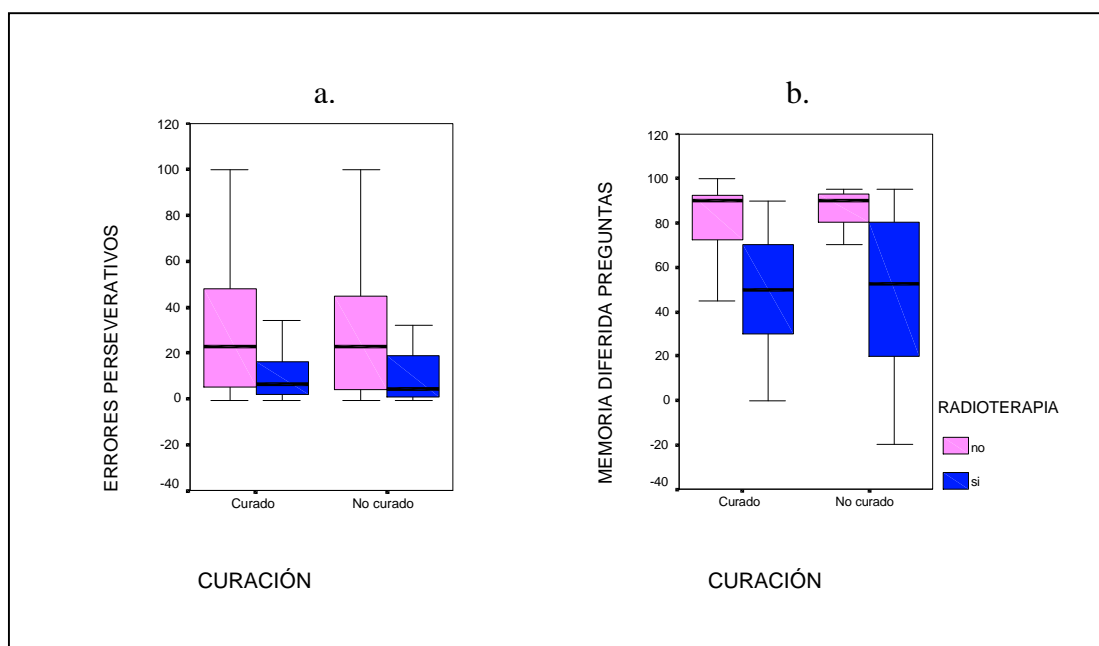


Figura 4.11. Percentiles alcanzados por los pacientes radiados y los no radiados según la situación de curación o persistencia de la enfermedad en el momento de realizar los tests en las categorías: a. Errores perseverativos del WCST, b. Memoria de textos diferida tras preguntas del subtest de memoria verbal del Barcelona.

4.8.3.2. Déficit hipofisarios

Los pacientes radiados obtenían resultados significativamente peores que aquellos no radiados, independientemente del número y del tipo de déficit hipofisarios presentados. El análisis se realizó de forma independiente en los pacientes con ninguno, al menos uno, dos, tres o cuatro déficits, según el tipo de déficit, y en función de la utilización y el tipo de tratamientos sustitutivos, mostrando todos ellos peores resultados en los pacientes radiados, con resultados análogos en todos los análisis (figura 4.12).

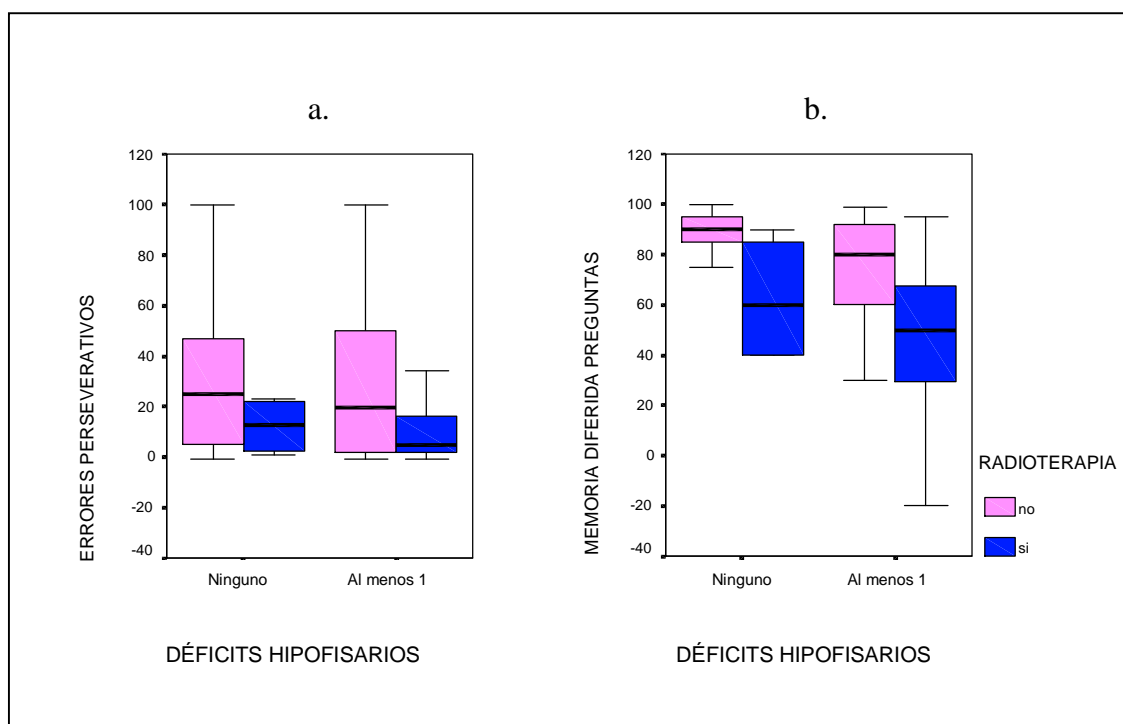


Figura 4.12. Percentiles alcanzados por los pacientes radiados y los no radiados según la presencia o ausencia de al menos un déficit hipofisario en el momento de realizar los tests en las categorías: a. Errores perseverativos del WCST, b. Memoria de textos diferida tras preguntas del subtest de memoria verbal del Barcelona.

4.9. TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

4.9.1. Forma de administración de la radioterapia

De los 64 pacientes que recibieron algún tipo de radioterapia durante su evolución, 2 no habían sido operados previamente, y para el análisis estadístico sólo se incluyeron los 56 pacientes tratados mediante radioterapia convencional entre los años 1971 y 2003. La dosis media de radioterapia recibida fue de 4964 cGy, con una media de dosis por fraccionamiento de 188 cGy, que se repartió entre 25-30 fracciones. El área irradiada habitualmente era la ocupada por el volumen tumoral inicial más un margen perilesional de 1 a 2 cm.

4.9.1.1. Dosis total de radioterapia

A pesar de que la homogeneidad de los protocolos utilizados en la administración de la radioterapia convencional, con similar número de fracciones y de dosis por fracción, dificultó el análisis de las diferencias en los parámetros cuantitativos del tratamiento, se encontró una tendencia hacia peores resultados en los tests de memoria verbal en relación a mayores dosis totales de RT, sin que esta diferencia alcanzara significación estadística. En la figura 4.13 se puede observar como estas peores puntuaciones se detectaron a partir de una dosis total de 5000 cGy, sin hallarse diferencias en los mismos entre aquellos que recibieron entre 4800 y 5000 cGy .

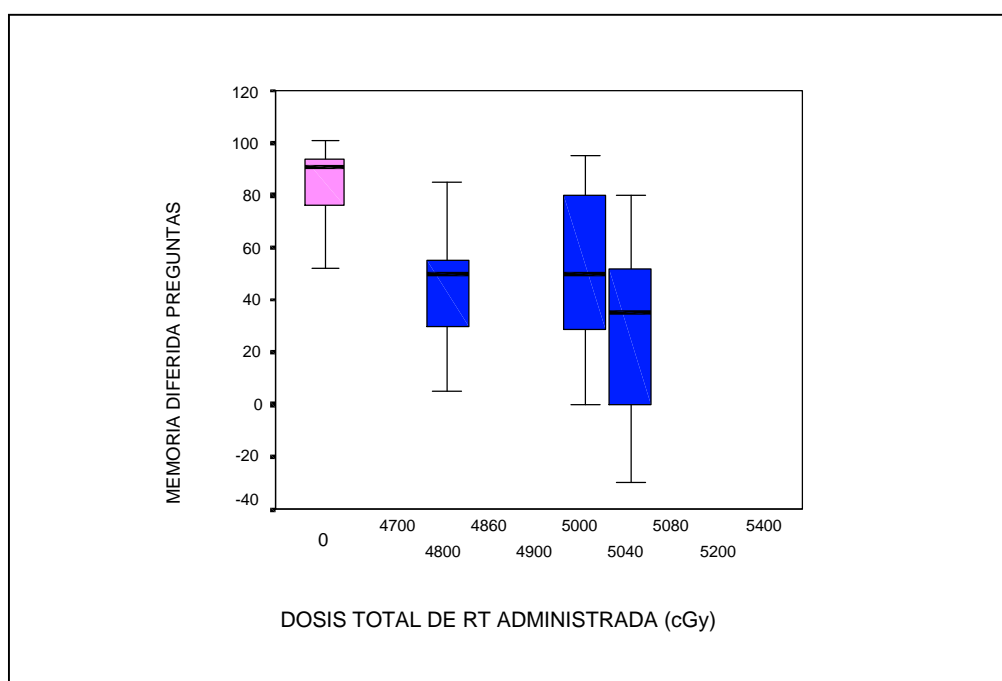


Figura 4.13. Percentiles alcanzados por los pacientes radiados en la categoría de memoria de textos diferida tras preguntas del subtest de memoria verbal del Barcelona, según la dosis total de RT recibida.

Sin embargo, según mostraron las curvas de supervivencia, los pacientes radiados con mayores dosis totales tuvieron menos probabilidad de alcanzar puntuaciones superiores al percentil 50 con el tiempo, en la categoría del test de memoria verbal diferida

tras preguntas del Barcelona, que los que recibieron mayores dosis ($p < 0,05$) (figura 4.14). El tiempo medio de supervivencia libre de enfermedad fue de $11,3 \pm 1,6$ años en los tratados con más de 5000 cGy, $13,8 \pm 1,4$ años en los que recibieron 5000 cGy, y $15,5 \pm 2,3$ en los que se administró una dosis superior a 5000 cGy.

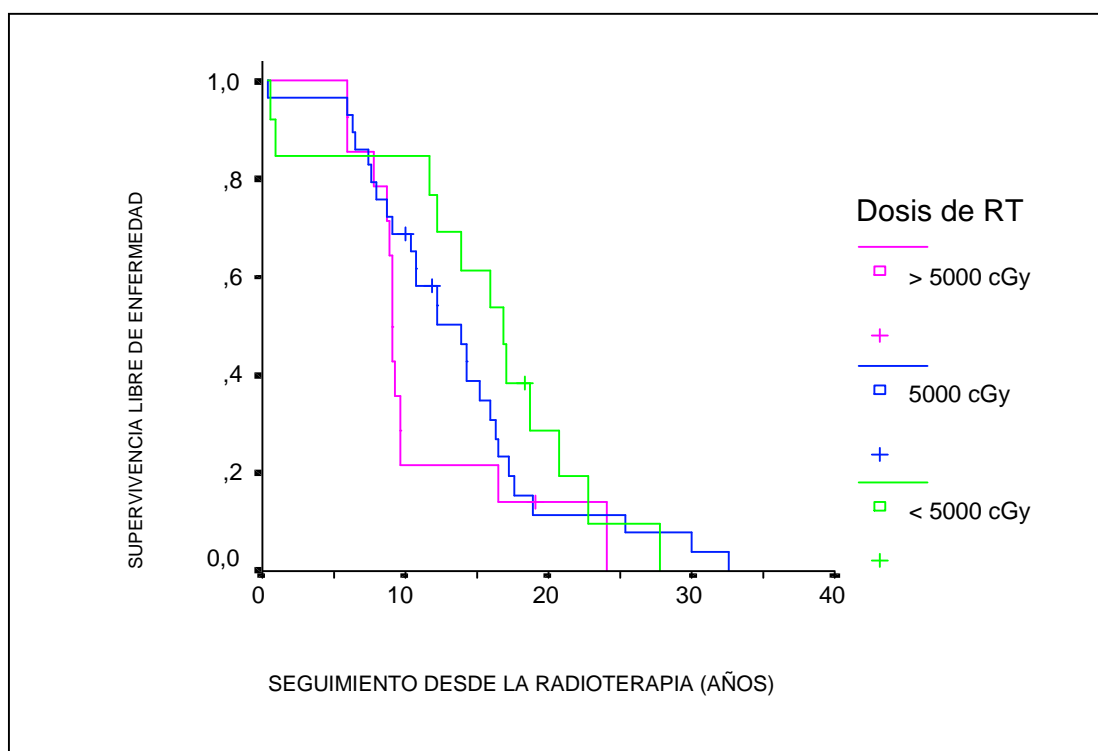


Figura 4.14. Probabilidad de alcanzar puntuaciones superiores al percentil 50 en la categoría de memoria verbal diferida tras preguntas del Barcelona, según la dosis total de radioterapia recibida ($p < 0,05$).

4.9.1.2. Tamaño de los campos de radioterapia

En ausencia de los datos volumétricos cuantitativos referentes a la administración de radioterapia convencional, el tamaño de los campos se estimó a partir de la presencia y tamaño de los restos tumorales tras la intervención quirúrgica, definido a partir de los hallazgos encontrados en la RM postquirúrgica.

Como se puede observar en la figura 4.15, los pacientes con mayor tamaño de los restos tumorales tras la cirugía alcanzaron peores resultados, que aquellos con menor volumen residual postquirúrgico. El análisis de supervivencia, por su parte, demostró que los pacientes con grandes restos tumorales tras la cirugía alcanzaron puntuaciones inferiores al percentil 50 antes que aquellos con restos intraselares, y estos últimos antes que aquellos en los que se describió una hipófisis normal, o con cambios postquirúrgicos cicatriciales, no sugestivos de persistencia tumoral ($p<0,05$). El tiempo medio de supervivencia libre de enfermedad fue de $8,5 \pm 1,1$ años en el grupo con grandes restos, $12,6 \pm 1,3$ años en aquel con restos intraselares y $17,2 \pm 1,7$ años en los pacientes en los que no se detectaron restos tumorales tras la cirugía.

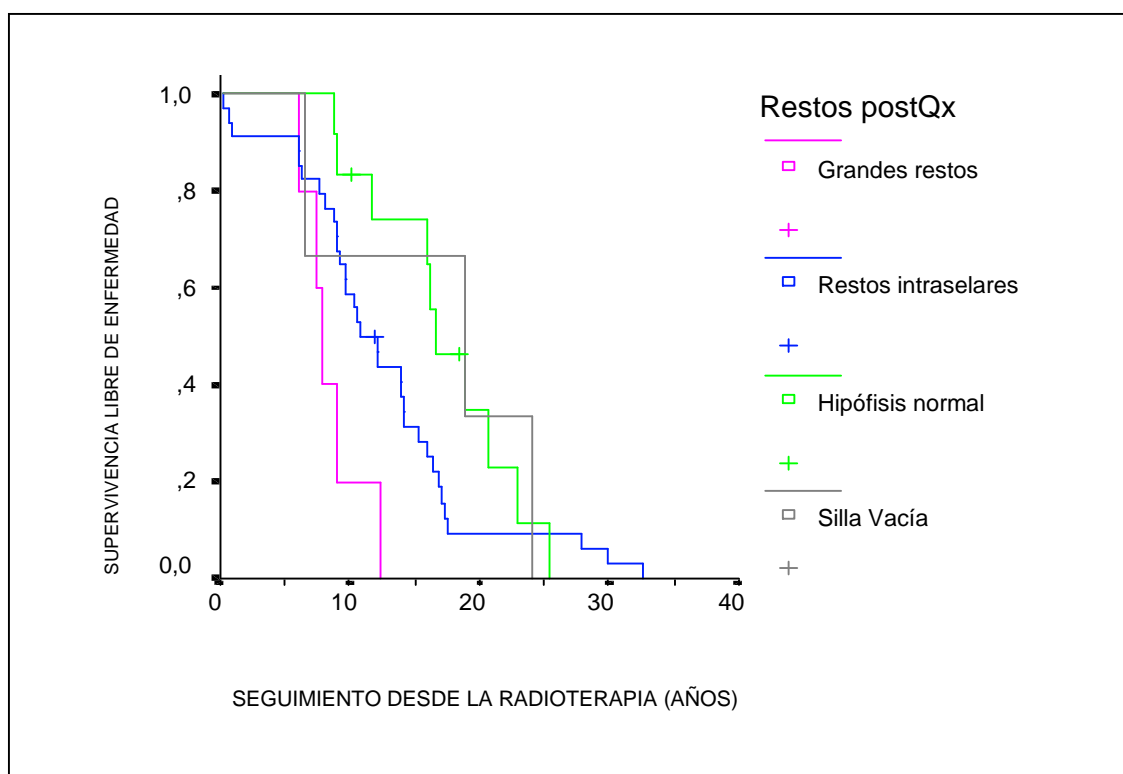


Figura 4.15. Probabilidad de alcanzar puntuaciones superiores al percentil 50 en la categoría de memoria verbal diferida tras preguntas del Barcelona, en los pacientes radiados, según la presencia y tamaño de los restos tumorales tras la cirugía, valoradas en la RM postquirúrgica ($p<0,01$).

4.9.2. Influencia de otros factores en la respuesta a la radioterapia

Se realizó un análisis estadístico descriptivo en relación al tiempo transcurrido entre la cirugía transesfenoidal y la RT, calculado en meses, entre la RT y la realización de los tests, calculado en años, y en relación a la edad de cada paciente en el momento de la administración de la RT, cuyos datos se presentan en la tabla 4.10. Se exploró también el posible efecto modulador sobre el rendimiento obtenido en los tests con el tiempo, de otros factores como el sexo y todas aquellas variables examinadas en los análisis de regresión.

	Media	DS	Mínimo	Máximo
• Tiempo entre Qx y RT (meses)	22,4	40,1	0,5	228
• Tiempo entre RT y tests (años)	13,4	6,9	0,3	32,6
• Edad en el momento de la RT (años)	38,5	13,4	6,9	66,7

Tabla 4.10. Estadísticos descriptivos relativos al tiempo transcurrido entre la cirugía transesfenoidal y la RT, entre la RT y la realización de los tests, y a la edad de los pacientes en el momento de la RT.

4.9.2.1. Tiempo

No se encontró correlación entre las puntuaciones del test de memoria verbal diferida tras preguntas del Barcelona y el tiempo transcurrido entre la cirugía y la radioterapia, y tampoco con el tiempo transcurrido desde la RT hasta la realización de los tests en el grupo total. Dado que los tests de correlación sólo detectan significación estadística cuando la relación entre las dos variables es lineal, se planteó la posibilidad de que en nuestros pacientes, además del tiempo desde la RT, otros factores, como la edad en el momento de la RT, o el tipo de hipersecreción hormonal al diagnóstico, pudieran ejercer alguna influencia sobre los resultados de los tests de forma simultánea a la RT, o condicionar diferentes tipos de respuesta a la RT con el tiempo.

4.9.2.2. Edad en el momento de la radioterapia

El análisis realizado para estudiar la posible influencia de la edad en el momento de la RT sobre los resultados de los tests, no encontró correlación entre estas dos variables en el grupo total. Sin embargo, al analizar la supervivencia libre de enfermedad en función de la edad en el momento de la RT, se detectó una diferencia muy significativa en la probabilidad de alcanzar peores puntuaciones, siendo ésta claramente superior, ya desde el primer mes tras la RT y durante todo el seguimiento, en aquellos que habían sido radiados a una edad mayor de 40 años ($p<0,005$) (figura 4.16).

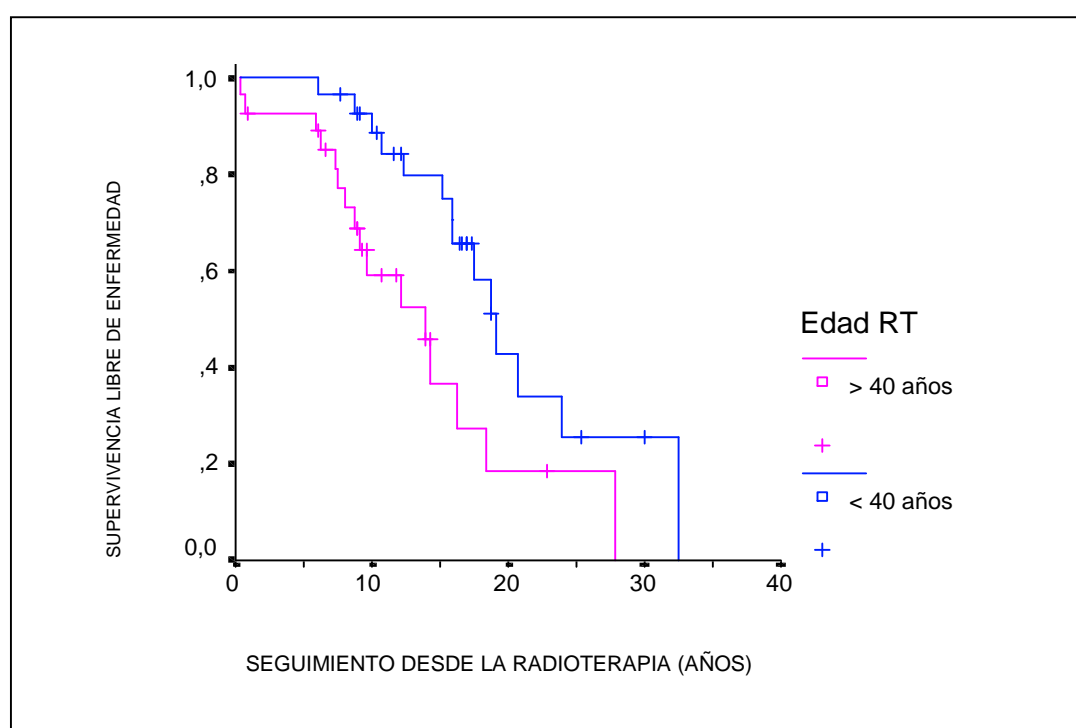


Figura 4.16. Probabilidad de alcanzar puntuaciones superiores al percentil 50 en la categoría de memoria verbal diferida tras preguntas del Barcelona, en los pacientes mayores y menores de 40 años en el momento de la radioterapia ($p<0,01$).

4.9.2.3. Diagnóstico

Del resto de factores que pudieran tener algún tipo de influencia sobre la respuesta a la RT con el tiempo, incluídos el sexo y todas las variables examinadas en los análisis de regresión, sólo el tipo de hipersecreción hormonal al diagnóstico resultó tener un valor predictivo respecto a la calidad de la ejecución en los tests. A pesar de que ninguno de los tests de correlación aplicados detectaron significación estadística en las correlaciones entre los resultados de los tests, el tiempo desde la RT y la edad en el momento de la irradiación, en el grupo de pacientes irradiados, la valoración directa de los diagramas de dispersión, creados a través del método de regresión lineal con un intervalo medio predictivo del 95%, para cada tipo de adenoma, sugirió la existencia de asociaciones entre estas variables, que posteriormente fueron confirmadas mediante las correspondientes curvas de supervivencia.

Como se puede ver en la figura 4.17, los gráficos de dispersión mostraron tendencias en sentidos opuestos entre los resultados de los tests y el tiempo desde la RT, en los pacientes con acromegalia y enfermedad de Cushing, apuntando hacia una asociación positiva entre estas dos variables en las acromegalias y negativa en los Cushing, sin encontrarse ningún tipo de correlación en el grupo de adenomas no productores, siendo los subgrupos de prolactinomas y adenomas productores de TSH demasiado pequeños como para realizar el correspondiente análisis estadístico.

Estas tendencias fueron también opuestas, pero de sentido inverso al anterior, al analizar las puntuaciones según la edad en el momento de la radioterapia, mostrando los pacientes con acromegalia una tendencia hacia la obtención de mejores resultados en los tests con el tiempo, comparados con los alcanzados por los irradiados a mayor edad. En los pacientes con enfermedad de Cushing esta relación fue opuesta a la de los acromegálicos y similar a la detectada en aquellos con adenomas no productores.

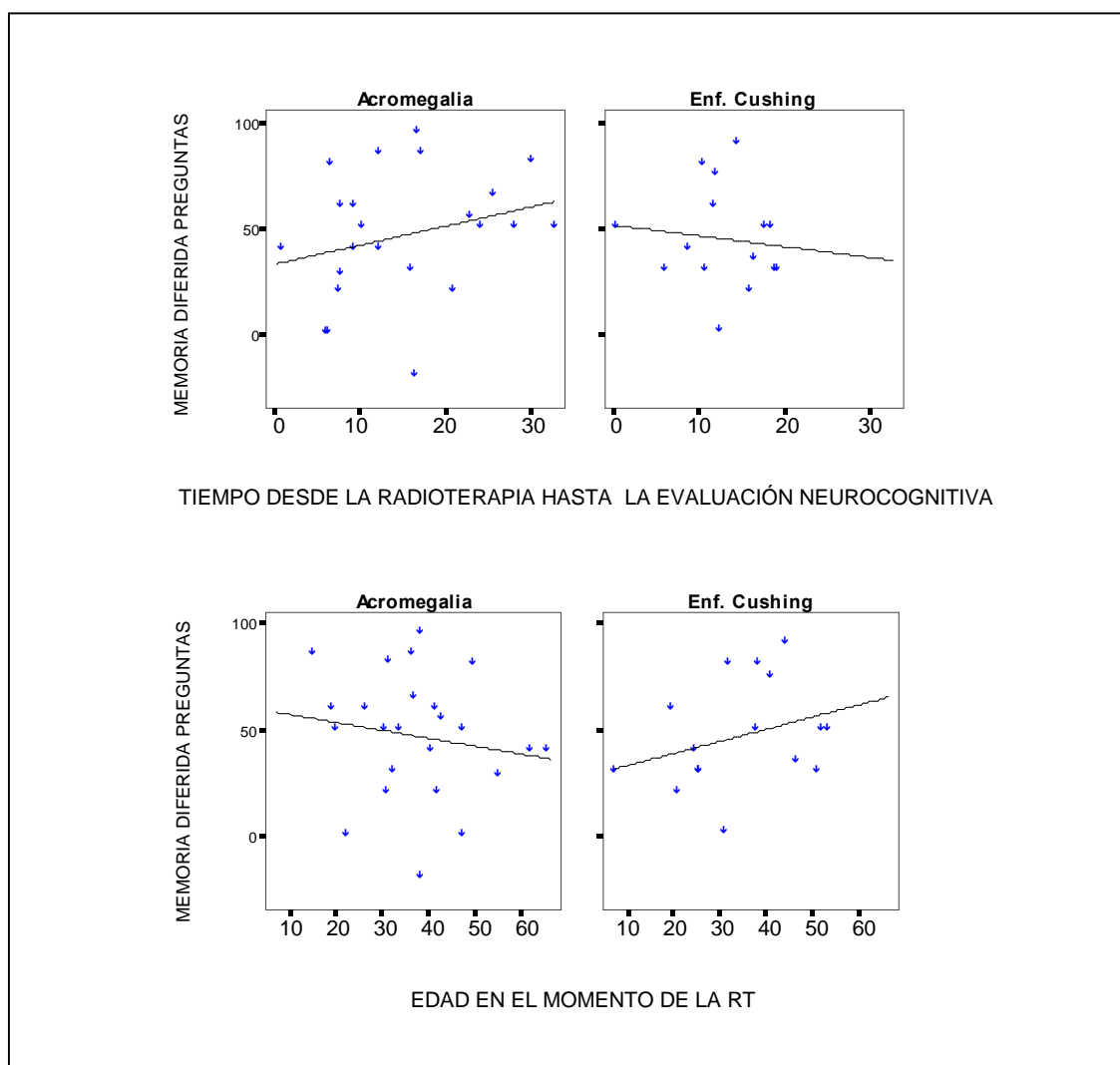


Figura 4.17. Diagramas de dispersión de los resultados del subtest de memoria verbal del Barcelona, en la categoría de memoria diferida tras preguntas, con respecto al tiempo desde la radioterapia hasta la realización de los tests, y a la edad en el momento de la radioterapia, ambas calculadas en años, en los subgrupos de pacientes con acromegalia y enfermedad de Cushing, mediante el método de regresión lineal con un intervalo medio de predicción del 95%.

Finalmente las curvas de supervivencia obtenidas en pacientes con enfermedad de Cushing y acromegalia confirmaron la existencia de un notable deterioro diferencial en los resultados de los tests con el tiempo, en función del diagnóstico (figura 4.18), que rozó la significación estadística ($p < 0,07$).

Aproximadamente a los 15 años de seguimiento tras la RT, las pendientes de las curvas de supervivencia se modificaron, revelando la aparición de dos velocidades en el ritmo de aparición del deterioro cognitivo, de sentido opuesto en función del diagnóstico de acromegalia o enfermedad de Cushing. A partir de ese momento, los pacientes con enfermedad de Cushing comenzaban a experimentar una mayor probabilidad de alcanzar peores resultados, en el test de memoria verbal diferida tras preguntas del Barcelona, que la de los pacientes con acromegalia, en los cuales la caída de resultados con el tiempo tendía a moderarse levemente, con respecto a la tendencia previa. El tiempo medio de supervivencia libre de enfermedad fue de $20 \pm 2,5$ años en el grupo de acromegalia, y $14,3 \pm 1,4$ años en el de enfermedad de Cushing.

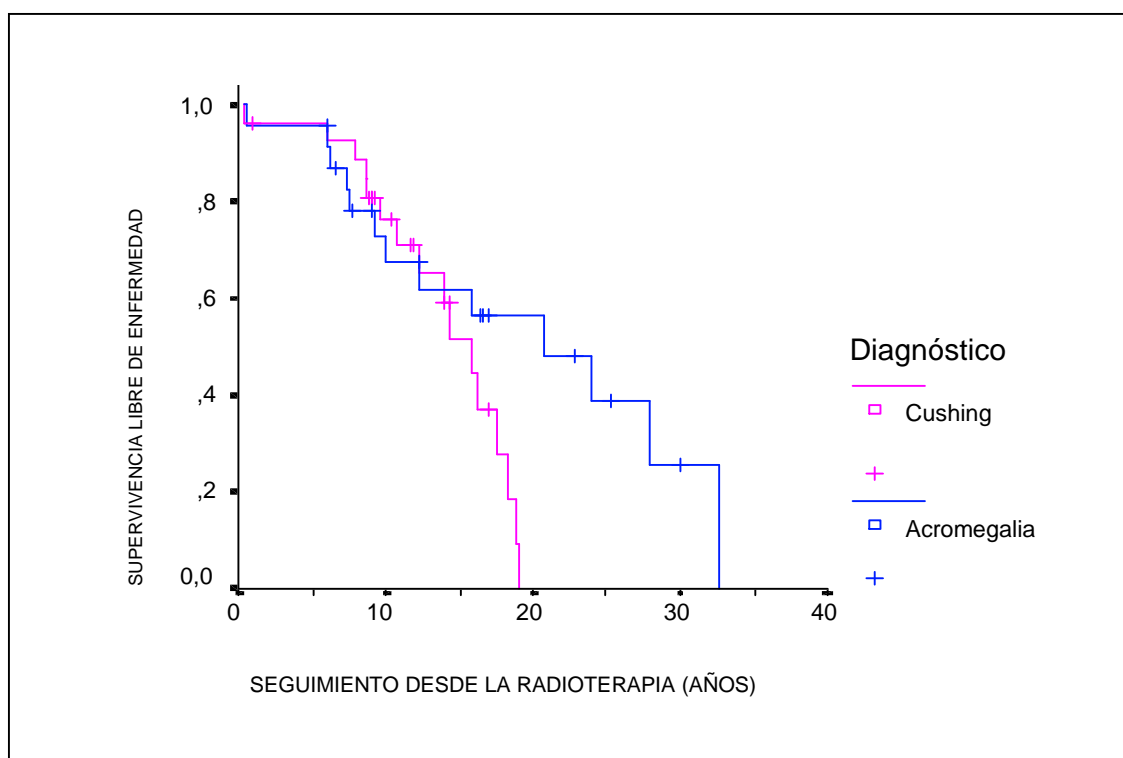


Figura 4.18. Probabilidad de alcanzar puntuaciones superiores al percentil 50 en la categoría de memoria verbal diferida tras preguntas del Barcelona, en los pacientes con acromegalia y en los pacientes con enfermedad de Cushing, ($p < 0,07$).

Las curvas de supervivencia en los subgrupos de acromegalia y Cushing, detectaron diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de permanecer libre de enfermedad, en función de la edad en el momento de la RT, en ambos grupos. Los acromegálicos irradiados antes de los 40 años de edad conservaban durante todo el periodo de seguimiento puntuaciones significativamente mejores que las obtenidas tanto por los acromegálicos irradiados después de los 40 años ($p<0,02$) (figura 4.19), como por los afectados de enfermedad de Cushing ($p<0,01$), independientemente de la edad a la que fueron irradiados (figura 4.20).

En los pacientes con enfermedad de Cushing, la edad en el momento de la radioterapia convencional hipofisaria no resultó ser un factor tan diferenciador de probabilidades como en los acromegálicos, sobre todo a partir de los 12 años de seguimiento. El tiempo medio de supervivencia libre de enfermedad en los que se irradiaron antes y después de los 40 años de edad fue $24,1 \pm 3$, y $12,8 \pm 3,6$ años respectivamente en los pacientes con acromegalia y $15,2 \pm 1,4$, y $11,1 \pm 1,4$ años en los pacientes con enfermedad de Cushing.

Las gráficas de supervivencia que se realizaron en el grupo de pacientes radiados, definiendo como evento la obtención de puntuaciones inferiores al percentil 20 en la categoría de errores perseverativos del Wisconsin, y estratificando según la dosis total de RT, tamaño de los campos, edad en el momento de la RT, y diagnóstico, fueron superponibles a las correspondientes al test Barcelona, con una menor probabilidad de alcanzar mejores resultados en los pacientes con más dosis de RT total recibida ($p<0,05$), mayor volumen de restos postquirúrgicos ($p=0,012$), edad superior a 40 años en el momento de la RT ($p=0,0093$), y enfermedad de Cushing frente a acromegalia ($p<0,04$).

Finalmente, las curvas de supervivencia del grupo de pacientes no radiados mostraron resultados discretamente mejores en los pacientes con acromegalia, respecto a aquellos con enfermedad de Cushing, y en los diagnosticados antes de los 40 años, respecto a los diagnosticados después, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. No se detectaron diferencias al comparar las curvas por ninguna otra de las variables analizadas, incluyendo sexo, tamaño tumoral pre y postquirúrgico, número de cirugías, situación de curación de la enfermedad, y presencia y tipo de déficits hipofisarios.

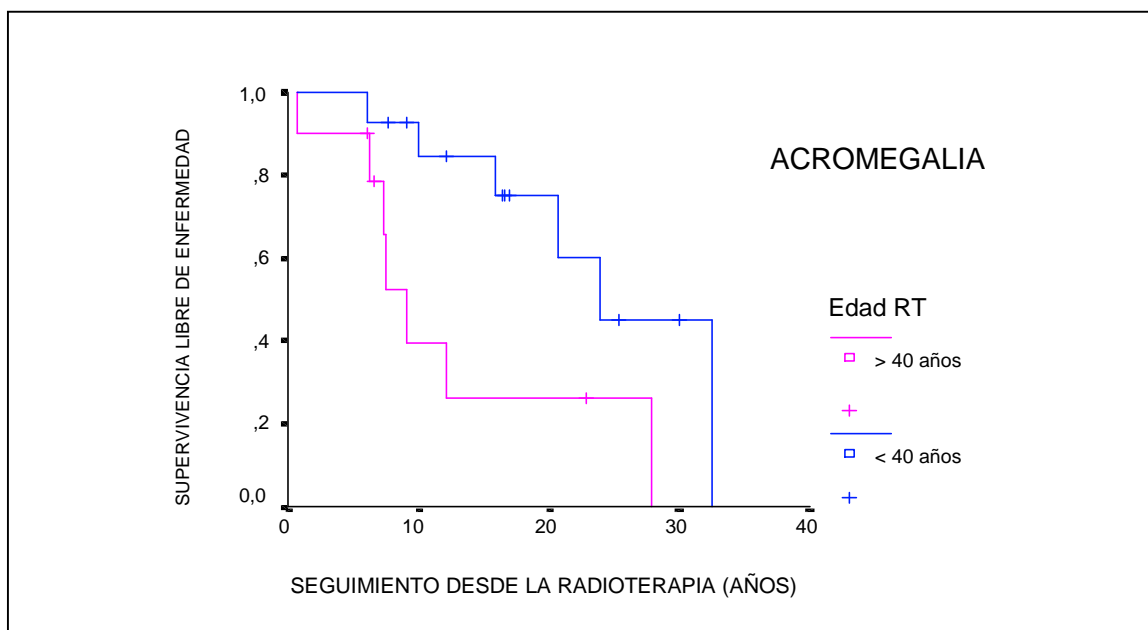


Figura 4.19. Probabilidad de alcanzar puntuaciones superiores al percentil 50 en la categoría del test de memoria verbal diferida tras preguntas del Barcelona, en los pacientes con acromegalia irradiados antes o después de los 40 años de edad ($p < 0,005$).

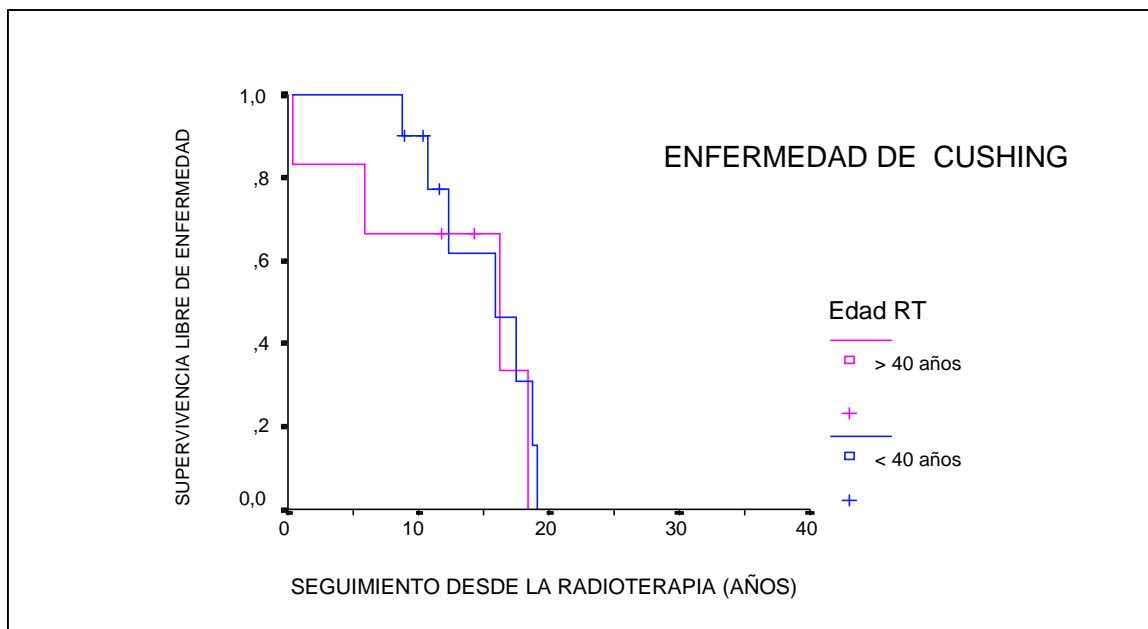


Figura 4.20. Probabilidad de alcanzar puntuaciones superiores al percentil 50 en la categoría del test de memoria verbal diferida tras preguntas del Barcelona, en los pacientes con enfermedad de Cushing, irradiados antes o después de los 40 años de edad ($p < 0,02$).

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1. ANÁLISIS GENERAL DE LA SERIE

Hasta el momento actual, este es el estudio más amplio que ha comparado de forma objetiva la función neurocognitiva de pacientes con adenomas hipofisarios operados frente a pacientes operados y radiados, tratados todos ellos en un mismo centro hospitalario. Asimismo es el primero de estas características realizado en población española y el único en el que la radioterapia se administró a través de dos campos en vez de tres, como se ha comunicado en estudios previos realizados en otros países. El elevado número de pacientes incluídos, 124, lo dota de la suficiente potencia estadística para encontrar diferencias entre ambos grupos, y la forma de administrar la radioterapia facilita la correlación de los hallazgos neurocognitivos con las vías neuroanatómicas dañadas por esta terapia.

A pesar de que los efectos de la radioterapia craneal sobre las funciones cognitivas han sido ampliamente descritos en niños, principalmente con neoplasias hematológicas, los estudios en adultos son todavía escasos y aportan resultados controvertidos. La mayoría de ellos detectan una afectación cognitiva, habitualmente sobre la memoria, que en algunos casos ha sido atribuída en exclusividad a otros factores independientes de la radioterapia. Debido al buen pronóstico habitual y larga expectativa de vida de los pacientes con adenomas hipofisarios, así como al tipo de radioterapia utilizada, y la ausencia de tratamientos quimioterápicos concomitantes, estos pacientes constituyen un excelente modelo clínico para el estudio de los efectos neurocognitivos de la radioterapia craneal. La importancia de este trabajo radica, por tanto, en la demostración inequívoca de una afectación directa y específica de la RT convencional sobre la función cognitiva de los pacientes irradiados, en una cohorte de pacientes especialmente idónea para el estudio de este efecto secundario.

La edad media en el momento de realizar los tests, fue similar en ambos grupos de pacientes radiados y no radiados, lo que la descarta como posible generadora de diferencias en los resultados de los tests neuropsicológicos. La prevalencia del sexo femenino 63,7% en la serie general concuerda con los datos epidemiológicos previamente publicados, y tampoco las diferencias halladas en los tests podrían justificarse por la distribución por sexos, dado que esta fue también similar en ambos grupos.

En cuanto al resto de características sociodemográficas, situación civil, nivel educacional y profesión, no existen datos acerca de sus respectivas distribuciones en pacientes con adenomas hipofisarios, pero se puede asumir que equivalen a los de la población general y dependen de múltiples factores ajenos a la enfermedad. Su importancia para el presente trabajo estriba en que algunas de ellas, especialmente el nivel de estudios y la profesión que desarrollan, podrían condicionar diferencias en los resultados de algunos de los tests. Esta posibilidad queda de nuevo descartada al no observarse diferencias entre los grupos de pacientes radiados y no radiados en cuanto al nivel educacional, profesión y situación civil en el momento de la realización de los tests.

El tiempo de evolución de los síntomas de la enfermedad hasta el diagnóstico en la serie general fue de 4 años, acorde con el referido en la mayoría de las publicadas, y no presentó diferencias significativas entre los pacientes que únicamente fueron operados y los que además recibieron radioterapia.

Por su parte, la igual distribución en cuanto a la prevalencia de obesidad, hipertensión, diabetes, galactorrea ó déficits campimétricos al diagnóstico de la enfermedad supone una expresividad clínica similar y elimina otros posibles factores de confusión en la interpretación de los resultados. En concreto una mayor prevalencia de obesidad, hipertensión o diabetes podría relacionarse con un mayor riesgo de aterosclerosis cerebral, y tendencia hacia peores resultados en los tests cognitivos en los pacientes afectados, pero también podría suponer una mayor vulnerabilidad a los efectos dañinos de la radioterapia, especialmente en determinadas áreas neuronales más sensibles a la anoxia¹¹²⁻¹¹⁶, mecanismo poco estudiado hasta el momento, pero de evidente importancia clínica en nuestro estudio¹⁰⁰⁻¹⁰⁶. Se puede descartar también la influencia en los resultados de otras enfermedades concomitantes padecidas por el paciente en el momento de realizar los tests, ya que su frecuencia fue similar en ambos grupos.

Esta similitud en la distribución de las variables analizadas hasta el momento en los dos grupos de pacientes radiados y no radiados, elimina algunos de los posibles sesgos de confusión que pudieran influir en la interpretación de los resultados, y junto con la amplitud de la serie, la convierten en una selección de pacientes idónea para testar la hipótesis de partida.

Sin embargo, como era de esperar, debido a las peculiares características tanto del Servicio de Endocrinología del Hospital Puerta de Hierro como centro de referencia

nacional en el tratamiento de adenomas hipofisarios, como del manejo terapéutico requerido por cada tipo de tumor, la prevalencia en la serie de los distintos tipos de adenomas difirió en gran medida de su incidencia en la población general.

La escasa frecuencia de prolactinomas en nuestra serie -6,5% frente a 50% en población general- nos habla de su buena respuesta habitual al tratamiento médico, que hace que la cirugía constituya un tratamiento de segunda elección, menos frecuentemente utilizado que en el resto de adenomas. Por esta razón son también pacientes menos frecuentemente referidos para su tratamiento en este Hospital. Por el contrario, la elevada prevalencia de pacientes con acromegalia y enfermedad de Cushing -53,2% y 26,6% en la serie frente al 25% y <8% respectivamente, en la población general- reflejan un mayor número de pacientes con estas patologías remitidos desde otros centros y regiones de España para su tratamiento, que inicialmente es quirúrgico en la mayoría de los casos, lo que aumenta su prevalencia relativa en este centro de referencia. La frecuencia de adenomas no productores en la serie no presentó diferencias significativas respecto a la población general y la de adenomas productores de TSH y gonadotropinas es muy baja en la población general y también lo fue en nuestra serie.

El hecho de que la proporción de acromegalias fuera significativamente mayor en el grupo de operados, (61,8%), que en el de radiados (42,9%), puede explicarse por la tendencia progresiva hacia una menor utilización de la radioterapia, debido a la aparición de nuevos tratamientos farmacológicos específicos con los que puede controlarse la enfermedad cada vez con menos efectos secundarios⁷⁴⁻⁸¹. Por otro lado, la mayor prevalencia de adenomas no productores en el grupo de radiados (9,6%) frente al de operados (5,9%), se debe al gran tamaño que suelen presentar estos tumores al diagnóstico, dado que en ausencia de síntomas de sobreproducción hormonal, los síntomas que alertan sobre la existencia del adenoma aparecen habitualmente cuando el tumor ha alcanzado un volumen suficiente como para comprimir estructuras adyacentes^{119,136}. La imposibilidad de ser resecados por completo mediante la cirugía, así como la ausencia de tratamiento farmacológico efectivo para este tipo de adenomas, hace que requieran radioterapia con mayor frecuencia.

La ausencia de diferencias en la proporción de pacientes con adenomas productores de ACTH y prolactina entre ambos grupos, junto al hecho de que estos sean los tipos de adenomas que más frecuentemente se han relacionado con alteraciones neuropsicológicas,

bien de forma directa, a través del efecto del exceso de cortisol sobre las funciones cerebrales¹³⁴⁻¹³⁵, o indirecta, a través de la producción de un hipogonadismo secundario a la hiperprolactinemia, hacen muy poco probable que el tipo de tumor pueda explicar las diferencias halladas en los resultados de los tests neuropsicológicos entre pacientes radiados y no radiados.

La presencia en la evaluación hormonal al diagnóstico de valores medios de prolactina significativamente más elevados en los grupos de pacientes radiados con prolactinomas y con adenomas no funcionantes frente a los grupos no radiados con los mismos diagnósticos y discretamente mayores en los pacientes radiados con acromegalia que en los no radiados, sin diferencias en aquellos con enfermedad de Cushing, refleja el mayor volumen inicial de los tumores que iban a requerir tratamiento radioterápico tras la cirugía. Este mayor tamaño explica, por un lado, los mayores niveles prolactina en el caso de los prolactinomas y por otro la mayor prevalencia de hiperprolactinemias secundarias a desplazamientos del tallo hipofisario, en el resto de los adenomas, excepto en los pacientes con enfermedad de Cushing.

El abordaje quirúrgico más minucioso, que habitualmente implica la movilización y tracción de la glándula hipofisaria, requerido para la localización y exéresis total y selectiva de los microadenomas, que fueron los más frecuentemente hallados en el grupo de pacientes no radiados, podría explicar la mayor incidencia de diabetes insípida, tanto transitoria como permanente, en este grupo de pacientes tras la cirugía. Sin embargo, la incidencia del resto de complicaciones postquirúrgicas, fue globalmente escasa y dentro de lo esperado según las tasas globales de complicaciones previamente publicadas¹⁷⁻¹⁹, sin diferencias entre pacientes radiados y no radiados, lo que descarta su posible influencia en los resultados.

Aplicando los criterios de curación específicos para cada tipo de adenoma la proporción de pacientes con enfermedad activa, que requerían tratamiento médico específico para su control, así como el tipo de medicaciones utilizadas, era similar entre los pacientes radiados y no radiados. Esto hace que ni la actividad de la enfermedad, ni los tipos de tratamientos médicos instaurados en los pacientes no curados, puedan ser los responsables de las diferencias halladas en los resultados de los tests neuropsicológicos.

Los datos sobre la incidencia de hipopituitarismos en el momento de la evaluación neuropsicológica, revelaron, como era de esperar, un número significativamente mayor de

déficits hipofisarios, en los pacientes tratados con radioterapia, que en los no radiados, comparable al del resto de series publicadas⁴⁵⁻⁴⁸. Se encontró también que la frecuencia de aparición de al menos un déficit (92,9%) fue levemente mayor que la del uso de tratamientos sutitutivos (80,4%) en el grupo total, siendo la proporción de sustitución similar en ambos grupos, debido a que en la mayoría de los casos el déficit de GH no era sustituido, y habitualmente tampoco se sustituían los déficits de gonadotropinas en los casos de mujeres postmenopáusicas.

Se ha observado un aumento de mortalidad por enfermedad cerebrovascular en pacientes con hipopituitarismo, atribuible al efecto directo de la RT sobre la microvasculatura cerebral, y el déficit de GH no sustituido ha sido relacionado directamente por algunos autores con una disminución en la calidad de vida. Si asumimos que en los pacientes que requieren múltiple tratamiento hormonal sustitutivo es más probable encontrar también déficit de GH, es posible que algunos de los efectos encontrados en los pacientes radiados pudieran ser debidos a bajos niveles de GH¹⁴². En este sentido Wallymanhmed¹⁵¹ concluyó que existía una alteración de la calidad de vida en los pacientes adultos con déficit severo de GH, pero dentro de este grupo no se encontraron efectos significativos de la cirugía ni de la radioterapia. Sin embargo, un ensayo prospectivo aleatorizado en el que se trató pacientes con GH sustitutiva o placebo realizado por Baum y cols¹⁵², no encontró efectos significativos de la sustitución con GH ni en la calidad de vida, hallazgo que ha sido corroborado en estudios posteriores como el de Malik¹⁵³, ni en la función cognitiva.

Erfurth y cols¹⁵⁴ reportaron un incremento de mortalidad de origen cerebrovascular en 342 pacientes con adenomas hipofisarios tratados con radioterapia e hipopituitarismo de larga evolución en los que no se sustituía el déficit de GH. Numerosos estudios han encontrado en estos pacientes un aumento de factores de riesgo cardiovascular como alteraciones lipídicas, resistencia a la insulina, incremento del índice cintura/cadera, y presencia de disfunción endotelial que, según Pfeifer y cols¹⁵⁵, puede ser revertida tras tratamiento con GH, pero estos factores por sí solos no pueden explicar el marcado aumento de mortalidad cerebrovascular, especialmente entre las mujeres, donde el menor diámetro de los vasos podría favorecer la aparición de eventos vasculares a nivel cerebral. El hecho de que el tiempo de duración del hipopituitarismo no se correlacione con la incidencia de eventos cerebrovasculares y de que estos, bien infartos o hemorragias,

aparecieran siempre dentro del área de radioterapia hace sospechar que es la posible interacción entre el hipopituitarismo de larga evolución con déficit de GH no sustituido y los efectos de la radioterapia sobre la microvasculatura cerebral, los causantes del aumento de riesgo de infarto cerebral. Esta potenciación del daño podría ser facilitada por el efecto limitante del déficit de GH sobre los procesos de formación de neovasos, que se activan en respuesta a la isquemia desarrollada en las áreas cerebrales lesionadas por la radioterapia.

Sin embargo, a diferencia de los hallazgos de Brada¹¹⁰, que correlacionaba este incremento de riesgo -hasta cuatro veces mayor que el de la población general- con un aumento en la dosis de radioterapia, los resultados de Erfurth¹⁵⁴ corroboran los de Flikinge¹⁵⁶ al encontrar en el análisis multivariante que el aumento en la incidencia de eventos está asociado no con la dosis equivalente de radioterapia sino con una mayor edad. Tampoco se encontró correlación entre el riesgo de eventos y el tipo de tumor, tasa de recurrencia, protocolo quirúrgico, extensión tumoral y ninguna otra variable dependiente de la radioterapia, como tamaño de los campos y número de fracciones, en comparación con los controles.

Gittoes¹¹⁹ en su revisión publicada en 2005, sugiere que además del hipopituitarismo y el posible efecto de la radioterapia, el perfil cardiovascular adverso favorecido por determinados tipos de adenomas, como es el caso de los pacientes con acromegalia, también puede tener un efecto negativo sobre el riesgo de evento cerebrovascular¹⁵⁷. Por su parte Ayuk¹⁵⁸ recuerda que, aunque hasta el momento tan sólo un estudio ha relacionado de forma directa la radioterapia hipofisaria con un aumento de la mortalidad, la radioterapia craneal puede producir daños y cambios hemodinámicos a nivel vascular cerebral, y numerosos estudios han demostrado un aumento en las complicaciones cerebrovasculares en los pacientes que han recibido radioterapia, por lo que la indicación de tratamiento con radioterapia hipofisaria convencional debe ser analizada de forma detallada e individualizada.

Recientemente Torres y cols¹⁵⁹ han demostrado que la pérdida cognitiva que acompaña al envejecimiento está relacionada con una disminución de IGF-1, factor que modula la potenciación sináptica de los circuitos del hipocampo, influyendo de este modo en el aprendizaje y la memoria. Los pacientes radiados tienen más probabilidad de desarrollar con el tiempo un déficit de GH, debido a los efectos directos de la radioterapia sobre las células hipofisarias, y con ello una disminución de IGF-1, lo que afectaría

también, de forma indirecta, a la memoria, ya que según este estudio, las alteraciones observadas en el hipocampo de animales con déficit de IGF-1, están asociadas con una reducción de las sinapsis glutaminérgicas, que tiene como consecuencia un desequilibrio sináptico.

En nuestro estudio este déficit de IGF-1 no viene sólo dado por la edad -factor ya controlado en las escalas de resultados normalizadas según edad y nivel de estudios-, sino por el déficit de GH secundario al efecto de la radioterapia, lo que podría suponer un nuevo mecanismo indirecto de disfunción neurocognitiva en los pacientes radiados. Sin embargo, el análisis realizado en nuestra serie encuentra siempre peores resultados en los tests de memoria y función ejecutiva tanto en pacientes con déficits hipofisarios, como en los que preservan función hipofisaria normal tras la radioterapia. Además, en el subgrupo de pacientes con acromegalia no hubo diferencias ni en la prevalencia de déficit de GH, ni en el porcentaje de pacientes no curados en el momento de hacer los tests en ambos grupos de Qx y RT, lo que elimina tanto el déficit como el exceso de GH -ambas situaciones relacionadas de forma independiente con un exceso de riesgo de eventos cerebrovasculares- como posibles generadores directos de las diferencias encontradas en los tests.

La ausencia de significación estadística en las diferencias con respecto al tamaño tumoral al diagnóstico, puede atribuirse a la menor sensibilidad en la localización y descripción de adenomas hipofisarios, especialmente microadenomas, propia de las técnicas de imagen utilizadas en la evaluación prequirúrgica de los pacientes operados en los años 70 y 80. Por ello, en nuestra serie, la valoración por el neurocirujano del tamaño tumoral durante la exéresis quirúrgica, constituye una medida más fiable de esta variable que la prueba de imagen realizada antes de la cirugía. El tamaño tumoral significativamente mayor detectado por el neurocirujano en los pacientes que fueron tratados con radioterapia, podría tener influencia en los resultados de los tests neuropsicológicos a través de su estrecha correlación con el volumen de tejido radiado ya que el área de radioterapia convencional se calculaba habitualmente a partir del volumen tumoral inicial más un margen de seguridad de 1 a 2 cm.

De forma secundaria esta mayor proporción de macroadenomas invasores en los pacientes radiados determinó una menor probabilidad de realizar una resección total y selectiva del adenoma durante la cirugía, y por tanto, la persistencia de restos tumorales

tras la cirugía fue más frecuente en este grupo que en el de los pacientes no radiados. Todas estas variables son por tanto, dependientes entre sí, y diferentes entre ambos grupos, por lo que, para descartar su influencia directa sobre los resultados de los tests, se requirió un análisis más detallado, ya que todas se asocian a su vez con el tamaño de los campos de la radioterapia.

Algunos autores han considerado como una limitación importante en la interpretación de los resultados de valoraciones cognitivas, la no equivalencia de los grupos ni antes de la cirugía ni después de la cirugía y antes de la radioterapia, ya que los pacientes que recibieron radioterapia tenían características clínicas que constituyen una indicación para la radioterapia y son diferentes de los que sólo han sido operados. En el estudio de Noad¹⁴¹ sin embargo, no existían diferencias significativas en el tamaño tumoral entre los grupos comparados, aunque un 30% de los tumores radiados eran invasivos, frente a un 14% en el grupo de los no radiados. Por lo tanto este estudio no pudo descartar que las diferencias fueran debidas al propio tumor, en vez de al tratamiento.

En relación a los resultados obtenidos en los SPECTs, y a pesar del escaso número de pacientes estudiados mediante esta prueba, la mayor proporción de SPECTS informados como patológicos en el grupo de pacientes radiados con peores resultados en los tests (80%), frente a la encontrada en los no radiados con mejores puntuaciones (33,3%), sugiere una posible utilidad de esta prueba como marcador de deterioro cognitivo tras la radioterapia hipofisaria, que debería ser confirmada en estudios posteriores que incluyeran más pacientes.

La principal utilidad del SPECT de perfusión, tanto con 99mTc-ECD como con el similar 99mTc-HMPAO, es en el diagnóstico diferencial de las demencias¹⁶⁰, aunque también se utiliza en enfermedades cerebrovasculares, en la detección prequirúrgica de focos epileptógenos y en algunos trastornos neuropsiquiátricos. Diversos estudios avalan la capacidad del SPECT para diferenciar la demencia vascular, con defectos de perfusión de apariencia más parcheada en las zonas infartadas, frente a la enfermedad de Alzheimer, donde los defectos tienen apariencia más uniforme, incluso por encima de la aplicación de criterios clínicos¹⁶¹. En nuestra serie, el patrón más repetido en los pacientes radiados con alteraciones en el SPECT, fue el consistente en pequeñas zonas con alteración de la perfusión regional cerebral en el área cortical del lóbulo temporal izquierdo, y el descrito en el único de los pacientes no radiados con alteraciones respetó el área cortical y se

encontró más cercano a la línea media. Futuros estudios permitirán confirmar si estas diferencias en los patrones de imagen se mantienen y alcanzan significación estadística, en cuyo caso podrían ser útiles en el diagnóstico.

En este sentido, la combinación de un patrón específico de hipoperfusión en el SPECT-ECD junto con peores resultados en los tests de memoria ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad en la predicción del riesgo de progresión a enfermedad de Alzheimer en pacientes con deterioro cognitivo leve^{162,163}. Por ello el SPECT-ECD está empezando a ser utilizado de forma rutinaria en la evaluación clínica inicial de pacientes con trastornos cognitivos por algunos centros especializados¹⁶⁴.

Hasta el momento, de los pocos trabajos en los que se ha utilizado el SPECT en el estudio de las secuelas cognitivas de la radioterapia, ninguno ha encontrado evidencias para su recomendación en estos casos, aunque el número de pacientes era reducido y la mayoría eran niños¹⁶⁵. Los resultados de nuestro estudio, realizado en adultos, junto con las limitaciones de los trabajos previos, generan la necesidad de obtener más datos para evaluar la probable correlación de esta prueba con los resultados de los tests neuropsicológicos¹⁶⁶, y/o el tratamiento radioterápico, y de describir, en caso de ser posible, cuál es el patrón característico de alteraciones en la perfusión que se esperaría encontrar en el SPECT de los pacientes radiados con disfunción neurocognitiva. A pesar de que recientemente se ha reportado una mejor correlación de los resultados del SPECT con la presencia de déficits de memoria verbal utilizando HMPAO frente a ECD¹⁶⁷, se requieren más estudios para confirmar esta observación. No obstante, en el futuro será preciso tener en cuenta las mínimas diferencias existentes en las características de cada radiotrazador para una correcta interpretación de los resultados¹⁶⁸.

Por lo tanto, la posible utilidad del SPECT-ECD en la detección de disfunción neurocognitiva secundaria a la radioterapia hipofisaria que sugiere nuestro trabajo necesita ser confirmada en sucesivas investigaciones.

En resumen, el análisis de las características generales de la serie concluye que los grupos de pacientes radiados y no radiados fueron comparables en prácticamente todas sus variables sociodemográficas y clínicas. Sin embargo, el tipo de adenoma, el tamaño tumoral valorado por el neurocirujano durante la resección quirúrgica, la presencia de restos postquirúrgicos, así como la prevalencia de déficits hipofisarios en el momento de la evaluación neuropsicológica sí fueron diferentes entre ambos grupos, por lo que fue

necesario realizar un análisis específico de la posible influencia de dichas variables sobre los resultados de los tests.

5.2. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LOS TESTS NEUROPSICOLÓGICOS

Los efectos neurocognitivos del tratamiento con radioterapia convencional en tumores craneales han sido ampliamente descritos en la población infantil^{86,87}. Sin embargo, se han realizado menos estudios en adultos^{88,92}, y los resultados han sido en algunos casos contradictorios. Diversos autores sugieren que estas alteraciones tienen una alta prevalencia y son causa de importante morbilidad secundaria en adultos radiados, sin embargo hasta el momento existen pocos datos definitivos acerca de los efectos neurocognitivos de la radioterapia hipofisaria en pacientes con adenomas hipofisarios operados¹³⁶⁻¹⁴⁴.

Según recuerda Klein¹⁴⁴ la no correlación entre la valoración subjetiva y la objetiva respecto a la función cognitiva ha sido observada en diversos estudios previos. Sin embargo, en nuestro trabajo, aunque la valoración subjetiva de los pacientes acerca de su memoria no se correlacionó con los resultados objetivos del Mini-Mental, sí lo hizo con los resultados de los tests específicos de memoria verbal, confirmando que en este caso ambos parámetros medían una misma dimensión, diferente de la función cognitiva general, que resultaba estar afectada de forma selectiva e independiente únicamente en los pacientes radiados.

El hecho de no encontrar diferencias significativas al comparar las medias de los resultados del BVRT entre ambos grupos de pacientes radiados y no radiados, en presencia de alteraciones específicas en los tests de memoria verbal en los radiados, sugiere la preservación selectiva de los circuitos neuronales implicados en la función de memoria visual y ayuda a delimitar el daño secundario a la radioterapia dentro de las áreas que rigen la memoria verbal, es decir lóbulos temporales e hipocampo.

En un estudio longitudinal prospectivo publicado en el 2000 por Armstrong⁹⁵, se demostró que la memoria verbal semántica está dissociada de la memoria visual - adquisición y evocación- durante la misma fase de los efectos de la radioterapia, indicando que los dos tipos de memoria se afectan de forma diferenciada por la radiación, y que esta

doble disociación de las funciones de memoria tras la radioterapia podía facilitar el empleo de marcadores de daño y facilitación de los efectos de la radiación⁹⁵. Nuestros resultados confirman esta afectación diferencial de la radiación sobre las funciones de memoria.

En relación al mayor número de errores y respuestas perseverativas obtenidas por los pacientes radiados en el test de Wisconsin, con una tendencia también a menor número de categorías completadas, hay que recordar que tanto los errores perseverativos como las categorías completadas parecen ser medidas de la función ejecutiva⁸³. Los errores perseverativos ocurren cuando el paciente no logra cambiar de estrategia después de recibir una respuesta negativa y las categorías completadas reflejan la habilidad del paciente para identificar correctamente y mantener un patrón de acción concreto con respuestas consecutivas. Los pacientes con daño prefrontal parecen ser más vulnerables a los errores perseverativos dado que se distraen con más facilidad y demuestran dificultades en la integración temporal de una secuencia de acontecimientos, circunstancia que podría aplicarse a los pacientes de nuestro estudio.

Goldstein B y cols¹⁴⁸ demostraron que el test de Wisconsin es sensible al efecto de tumores cerebrales de bajo grado sobre la función ejecutiva, y que un número menor de categorías completadas y mayor de errores perseverativos es específico de tumores en el lóbulo frontal izquierdo. Diversos estudios indican que las anomalías estructurales en el lóbulo temporal no afectan significativamente a la función ejecutiva, medida con el Test de Wisconsin y que el determinante crítico de su ejecución se sitúa fuera del lóbulo temporal, y parece estar relacionado con un trastorno metabólico en los sistemas neuronales frontoestriados. De hecho, según Martin RC y cols¹⁶⁹, ni la presencia de esclerosis hipocámpica bilateral, ni de atrofia temporal mesial extrahipocámpica, o lesiones temporales neocorticales afectan a la realización del Wisconsin.

Estas evidencias, interpretadas junto con los resultados de nuestro estudio, sugieren una afectación específica en los pacientes radiados a nivel del área prefrontal, detectable mediante la realización de un test de Wisconsin y caracterizada por un aumento en el número de perseveraciones en este test.

La ausencia de diferencias en las puntuaciones del Barcelona en los subtests de repetición verbal, denominación visuo-verbal y verbo-verbal, y comprensión verbal y lectora entre ambos grupos de pacientes, descarta la presencia de alteraciones específicas en las áreas cerebrales implicadas en estos procesos (áreas de Wernicke y Broca, y córtex

motor) y en las funciones receptivas básicas, debidas a la RT. Los subtests de dígitos directos e inversos, no detectaron diferencias entre los grupos, pero dado que miden de forma predominante la eficacia en la atención más que la memoria inmediata, fue necesario otro test más específico de memoria verbal antes de descartar alteraciones en esta función.

En nuestro caso el test de memoria verbal de textos, sí detectó diferencias muy significativas en las puntuaciones totales de los subtests de memoria verbal de textos, tanto inmediata como diferida, entre los pacientes radiados y los no radiados. Debido a que los procesos de memoria semántica verbal inmediata requieren la indemnidad del hipocampo para su correcto funcionamiento y los de memoria diferida implican circuitos corticales temporales de almacenamiento a corto y largo plazo, la detección de alteración en ambas funciones de memoria inmediata y diferida en los pacientes radiados revela que el daño afecta no sólo al hipocampo sino también a los lóbulos temporales.

En la población general, el rendimiento en la repetición de textos tras preguntas y en el recuerdo diferido varía en función del grupo normativo analizado¹⁴⁹. Habitualmente se obtienen mejores rendimientos tras preguntas que en la evocación libre, y los individuos más jóvenes y con más de 8 años de escolarización alcanzan mejores resultados en los ítems de memoria diferida que en los de inmediata, ya que las preguntas tras la primera rememoración libre inmediata actúan como facilitador. El hecho de que estas características fueran más evidentes en las personas no radiadas que en las radiadas, sugiere la presencia de un defecto específico en la fase recuperación de la información tras la RT. En cuanto a las diferencias encontradas en las puntuaciones obtenidas y tiempo empleado en resolver los problemas aritméticos, es preciso recordar que el cálculo mental suprime los componentes visuoespaciales de lectura y escritura, y se introduce un mayor componente de memoria inmediata.

La alteración de la memoria es un síntoma común especialmente en tumores frontales, aquellos en la región del tercer ventrículo, o del tálamo¹⁷⁰, y los tumores para los que se ha recibido radioterapia holocraneal, bien profiláctica o terapéutica, independientemente de su localización primaria. Ya en 1993 Armstrong y cols¹⁷¹ reportaron un deterioro en la memoria verbal a largo plazo en pacientes con tumores cerebrales de bajo grado a los 1,5 meses tras la radioterapia, con una mejoría a los 4,7 y 7,6 meses, en comparación con su situación antes de la radiación, sin encontrar cambios en la atención, procesos visuoespaciales, fatiga, ni estado de ánimo y proponían un modelo

neuroconductual para estudiar los efectos de la radioterapia en el cerebro vivo, dado que los tests empleados parecían ser sensibles a los cambios en la sustancia blanca, supuestamente responsables de estos efectos. En otro estudio publicado en el 2000⁹⁵, los pacientes mostraron una memoria verbal normal antes del tratamiento, un empeoramiento posterior temprano y una recuperación al año tras la radioterapia.

Un año después el mismo autor comprobó, como la memoria semántica verbal, examinada mediante la evocación libre de una lista de palabras, fue sensible al daño por los efectos de la radiación en 20 pacientes con tumores supratentoriales de bajo grado, que habían recibido dosis moderadas de radiación parcial cerebral y describió patrones neurocognitivos sugestivos de leucoencefalopatía y procesos de desmielinización y remielinización¹⁷². Al igual que en nuestro estudio, se encontró evidencia de la naturaleza yatrogénica del efecto de la radiación sobre la memoria, mediante la evaluación de las funciones cognitivas colaterales que podrían explicar la alteración específica de memoria, y se demostró que la alteración en la evocación verbal-semántica no se asociaba con alteraciones en la atención auditiva, velocidad de procesamiento auditivo, codificación temporal u organización subjetiva de la evocación de la lista de palabras. Los efectos deletéreos de la radioterapia quedaban localizados por tanto, en los procesos primarios de recuperación de la información, más que en procesos cognitivos anteriores o procesos ejecutivos que afectan la evocación, observación también consistente con los resultados de nuestro trabajo.

Más recientemente Welzel⁹² ha observado como la disfunción cognitiva observada de 6 a 8 semanas tras radioterapia holocraneal en pacientes con y sin metástasis cerebrales queda restringida a alteraciones en la memoria verbal.

Al igual que en el WCST las diferencias entre grupos detectadas en el Barcelona aumentaron al corregir las puntuaciones absolutas por edad y nivel de estudios, lo que da más consistencia y fiabilidad a los resultados. Aunque de menor interés que los percentiles, las puntuaciones brutas no dejan de ser índices del estado cognitivo y pueden ser útiles en estudios de correlación con otros instrumentos neuropsicológicos y para evaluar la evolución de un paciente respecto a sí mismo, con el tiempo, o tras intervenciones terapéuticas. Las variables más sensibles en la detección de diferencias entre grupos mediante la puntuación absoluta fueron la valoración por el paciente de trastornos en la

memoria, recogida en el primer ítem del Mini-Mental, y la repetición diferida de textos tras preguntas del Barcelona.

Se puede afirmar por tanto, que en nuestra serie la radioterapia convencional produjo un deterioro significativo y selectivo de la memoria verbal inmediata y diferida y de la función ejecutiva, de magnitud suficiente como para ser detectado de forma subjetiva por los pacientes, y de manera objetiva mediante tests específicos para cada función, pero no lo suficientemente severo como para ser objetivable mediante tests rápidos de función cognitiva general, como el Mini-Mental. El análisis conjunto de las evidencias disponibles hasta el momento aplicado a los resultados de los tests neuropsicológicos obtenidos en nuestro estudio, orienta hacia una afectación selectiva del hipocampo, lóbulos temporales y área prefrontal, en los pacientes radiados, y confirma que las áreas neuroanatómicas que con más probabilidad sufren los efectos de la radiación, y cuya expresión clínica se manifiesta predominantemente como defectos específicos y significativos en la memoria verbal y función ejecutiva, son aquellas atravesadas por los campos de la radioterapia convencional hipofisaria.

5.3. INFLUENCIA DE OTROS FACTORES EN LOS RESULTADOS DE LOS TESTS

La falta de consenso previa en relación al posible efecto deletéreo de la RT hipofisaria sobre las funciones cognitivas y a los mecanismos patogénicos implicados, ha promovido la consideración de diversas variables relacionadas con la propia enfermedad y sus tratamientos como potenciales factores de confusión, a las que se han atribuido en algunos casos los déficits cognitivos hallados en estos pacientes tras la RT. Nuestro trabajo incluye por primera vez de forma simultánea un análisis detallado de todas estas variables, incluyendo factores prequirúrgicos, como el tipo de adenoma y el tamaño tumoral inicial, variables relacionadas con la actuación quirúrgica, como el número de cirugías y la presencia de restos postquirúrgicos, y aquellas variables dependientes de la situación hormonal en el momento de la evaluación neuropsicológica, como la actividad de la enfermedad, la presencia de déficits hipofisarios, o el uso de tratamientos médicos específicos para la sustitución hormonal y el control de la enfermedad.

En cuanto a la influencia de factores prequirúrgicos no existe hasta el momento un estudio que haya realizado una comparación simultánea y de suficiente poder estadístico de los resultados de una evaluación neuropsicológica en pacientes radiados y no radiados en función del tipo de adenoma, quizá porque pocos estudios han incluido un número lo suficientemente alto de pacientes con adenomas hipofisarios.

Guinan¹⁴⁰ en su análisis retrospectivo de 90 pacientes con adenomas hipofisarios no encontró diferencias en las puntuaciones alcanzadas en memoria diferida, en función del tipo de tumor y sí en relación al tipo de tratamiento de forma global. Sin embargo, dado que subdividió la serie en 5 grupos de tratamiento diferentes los subgrupos resultantes eran demasiado pequeños y no pudo determinar cuál de los tratamientos era el causante de los déficits de memoria encontrados. Es de señalar que el subgrupo de 10 pacientes tratado únicamente con radioterapia presentó un claro deterioro de memoria, similar al observado en el resto de los subgrupos, siendo el tratado únicamente con bromocriptina el menos afectado. En el trabajo de Noad¹⁴¹, el más similar en diseño al nuestro, que incluyó 71 pacientes, no existían diferencias ni en el tipo, ni en el tamaño del tumor entre los grupos de pacientes radiados y no radiados, por lo que no se consideró necesario realizar este subanálisis. Este estudio describió un deterioro selectivo de la función ejecutiva en los pacientes radiados, pero sin afectación en la función cognitiva general, de forma análoga al nuestro.

Las diferencias halladas fueron máximas para los pacientes con enfermedad de Cushing. Estos resultados concuerdan con los de Grattan-Smith y cols¹⁷³, quienes comprobaron en 1992 que la radionecrosis tardía era más frecuente en pacientes con enfermedad Cushing, debido a que las anomalías metabólicas basales típicas de la enfermedad reducían la tolerancia a la radiación, y con adenomas cromóforos, que en aquellos con acromegalias y prolactinomas. El rendimiento global medio levemente peor detectado en los pacientes con adenomas no productores en la memoria diferida tras preguntas, con respecto al resto de adenomas, podría deberse a la presencia más frecuente de déficit de GH prequirúrgico en estos pacientes, aunque se necesitarían más estudios para confirmar esta afirmación.

Varios estudios han tratado de determinar en sus respectivos análisis la influencia de la actuación quirúrgica en los resultados de los tests, sin hallar resultados definitivos. En nuestro trabajo, en el que se ha recogido información suficiente como para realizar el

análisis más detallado publicado hasta el momento, la influencia del número de cirugías no resultó estadísticamente significativa. Tampoco la actuación e invasividad tumoral, reportadas por el neurocirujano, ni la existencia de restos en el TAC postquirúrgico pudieron explicar las diferencias halladas entre ambos grupos de pacientes radiados y no radiados en los resultados de los tests.

Los peores resultados obtenidos en la evaluación neurocognitiva de los pacientes radiados fueron independientes de la influencia de la situación hormonal en el momento del estudio, tanto en cuanto a la actividad de la enfermedad y tratamientos médicos utilizados para el control de la hipersecreción hormonal, cuya distribución fue similar en ambos grupos, como a la presencia y tipo de déficits hipofisarios y a la utilización de tratamientos sustitutivos. En este sentido, Ritcher S y cols¹⁷⁴, evaluaron las características psicopatológicas de 31 pacientes con acromegalia activa y resto de función hipofisaria normal, antes de ser intervenidos quirúrgicamente y encontraron rasgos de personalidad muy similares en todo ellos, y síntomas psicopatológicos no dependientes de los niveles de GH ni de PRL como ansiedad, irritabilidad, fatiga y dificultad de concentración, pero no observaron en ningún caso alteraciones en las funciones cerebrales superiores, ni trastornos en la inteligencia y la memoria.

A pesar de tratarse de un estudio transversal, no longitudinal, que evalúa la situación neuropsicológica de cada paciente después del tratamiento, nuestro trabajo presenta, entre otras ventajas, la combinación de tests bien estudiados y objetivos para valorar las diferentes funciones cognitivas, cada uno de los cuales aporta sus propias escalas de valores normalizados según edad y nivel de estudios, y la magnitud de la diferencia encontrada entre los grupos es lo suficientemente grande como para otorgar al estudio un valor independiente. Por otro lado, la realización de varios análisis de regresión lineal que incluyeron todos los posibles factores de confusión, permitió cuantificar el efecto absoluto de la RT sobre las puntuaciones de los tests y demostrar que la afectación cognitiva detectada era independiente del tipo de adenoma hipofisario, tamaño tumoral inicial, número de cirugías previas, presencia y tipo de déficits hipofisarios, situación de curación de la enfermedad y tipo de tratamientos médicos utilizados.

5.4. MECANISMOS PATOGÉNICOS DE LA RADIOTERAPIA

La tendencia encontrada hacia peores resultados en los tests de memoria verbal en relación a mayores dosis totales de radioterapia y a mayor tamaño de los campos de irradiación, confirma la existencia de una relación directa causal entre la radioterapia administrada y la disfunción neurocognitiva. Esta relación viene avalada también por la demostración de que la asociación entre el tamaño de los restos tumorales tras la cirugía y peores puntuaciones en los tests se observa únicamente en los pacientes radiados, lo que sugiere que los restos tumorales no ejercen un efecto deletéreo por sí mismos sobre la función cognitiva, sino a través de su estrecha correlación con el tamaño de los campos de la RT.

Tal y como se ha señalado previamente estos hallazgos concuerdan con los de Brada¹¹⁰ en los que se correlacionaba la incidencia de eventos cerebrovasculares con la dosis total de radioterapia. Sin embargo otros estudios no consiguieron reproducir esta observación quizá debido a la homogeneidad de los protocolos utilizados en la administración de radioterapia convencional^{154,156}, pero sí encontraron una asociación entre la edad en el momento de la radioterapia y la incidencia de eventos de origen cerebrovascular. En nuestra serie es posible detectar la influencia de estos dos factores- la dosis de radiación y la edad-, así como del tamaño de las áreas de irradiación, sobre los resultados de la evaluación neurocognitiva.

La ausencia de correlación entre la edad en el momento de la radioterapia y los resultados de los tests, observada inicialmente en el grupo total, parece deberse a la suma de las correlaciones en sentidos opuestos que se objetivaron en el subgrupo de pacientes con acromegalia por un lado y por otro en el de pacientes con enfermedad de Cushing y adenomas no productores. Ningún estudio hasta ahora había reportado este efecto diferencial del tiempo desde la radioterapia y la edad en el momento de recibirla, sobre los resultados de la evaluación neurocognitiva, en función del tipo de hipersecreción hormonal previa, probablemente porque ninguno había incluido el suficiente número de pacientes como para realizar este análisis estadístico por tipo de adenoma.

Sin embargo, el actual conocimiento de los efectos de la hipersecreción de cortisol a nivel cerebral^{134,135, 175-184}, unidos a los nuevos trabajos que describen las diferencias en la respuesta cerebral a la radiación en función de la edad^{130,131}, nos ayudan a entender los

procesos fisiopatológicos que podrían explicar esta observación clínica. En los pacientes con enfermedad de Cushing, el efecto aditivo de la intensa afectación aterosclerótica y proinflamatoria producida por la enfermedad sobre el tejido cerebral, con daños predominantes sobre la microvasculatura cerebral, junto con la disfunción generada por el exceso de cortisol en los mecanismos de potenciación sináptica, puede impedir o ralentizar los procesos de neurogénesis y recuperación del daño secundario a la radioterapia con el tiempo, característicos de los cerebros más jóvenes, y favorecer el empeoramiento progresivo de las funciones neurocognitivas que asientan en las áreas irradiadas.

La mayor probabilidad de alcanzar mejores puntuaciones, a más tiempo transcurrido desde la radioterapia hasta la evaluación neurocognitiva, en aquellos pacientes con acromegalia menores de 40 años en el momento de ser radiados con respecto a los irradiados a mayor edad, sugiere la posibilidad de una recuperación progresiva del daño con el tiempo en los adultos irradiados con menos de 40 años. Este es un hallazgo novedoso, que aunque precise ser confirmado mediante estudios de diseño longitudinal, está en concordancia con los últimos datos extraídos de trabajos experimentales, en los que se describen mecanismos de respuesta diferentes del parénquima cerebral a la radioterapia en función de la edad, y que sugieren la existencia de una plasticidad neuronal remanente mayor de la atribuida previamente, especialmente en aquellos sujetos de edad más joven^{130,131}.

Más allá del conocido papel de la GH como factor neurotrófico esencial en el desarrollo cerebral temprano^{185,186}, recientemente algunos autores han destacado su importancia como elemento potenciador de la plasticidad sináptica y de los procesos de neuroprotección y regeneración en el cerebro adulto^{187,188}, así como su efecto beneficioso sobre la microcirculación cerebral¹⁸⁹⁻¹⁹³. Los resultados de nuestro trabajo corroboran en el ámbito clínico estas evidencias experimentales, ya que en los pacientes con acromegalia de nuestra serie, parece existir un menor freno que en los afectados de enfermedad de Cushing, para la puesta en marcha de los mecanismos de reparación del daño tras la radioterapia, que podrían llegar a ser más efectivos en los pacientes más jóvenes en el momento de ser radiados.

En las personas más jóvenes, y en ausencia de otros estímulos nosológicos a nivel cerebral, como el exceso de cortisol¹⁷⁵, la radioterapia produce una afectación predominante sobre la neurogénesis¹⁹⁴ y en el cerebro este daño parece ser susceptible de

ser recuperado con el tiempo¹²²⁻¹²⁵. En las personas de mayor edad, sin embargo, prácticamente ya no existen procesos de neurogénesis potencialmente reversibles tras la disfunción inicial y predominan respuestas inflamatorias generadoras de daños irreversibles, que se superponen al proceso normal de envejecimiento por la edad. En este grupo de pacientes, a diferencia de los más jóvenes, el tiempo parece convertirse en un factor en contra.

Por lo tanto, y basándonos en las curvas de supervivencia obtenidas en nuestra serie, el tiempo podría ser capaz de acelerar la pérdida cognitiva tras la RT en todos los pacientes con enfermedad de Cushing, y en menor medida en los acromegálicos irradiados con más de 40 años, mientras que la edad menor de 40 años en el momento de la radioterapia constituiría un factor protector frente al deterioro cognitivo en los pacientes con acromegalia durante todo el tiempo de seguimiento, y en los Cushing únicamente durante los primeros años tras la RT. Estos datos demuestran por primera vez en una misma cohorte de pacientes, el papel protector de la GH, más efectivo en los individuos más jóvenes en el momento de ser irradiados, y potenciador del cortisol, menos dependiente de la edad, sobre los mecanismos de daño cerebral de la RT, que incluyen disfunción en la neurogénesis y afectación de la microvasculatura cerebral. La ausencia de diferencias significativas en las curvas de supervivencia de los pacientes no radiados en función del diagnóstico y de la edad, permiten atribuir a la radioterapia este efecto diferenciador, y sugieren la activación de mecanismos de reparación diferentes, y de distinta efectividad, en función de estas variables, tras la RT.

Aunque el subgrupo de pacientes con adenomas no funcionantes radiados sólo incluyó 11 pacientes, el análisis estadístico mostró tendencias similares a las encontradas en los pacientes con enfermedad de Cushing. En este caso podría ser el déficit de GH previo a la radioterapia, muy frecuente en estos pacientes, el causante de alteraciones en el microambiente cerebral¹⁹² que disminuyeran la capacidad de recuperación del daño tras la radiación. Sin embargo, la ausencia de correlación entre el tiempo tras la radioterapia y los resultados de los tests en estos pacientes, hace pensar que la magnitud y capacidad potenciadora de los efectos de la RT de este supuesto deterioro previo cerebral debido al déficit de GH, es mucho menor que el originado por un exceso de cortisol. Es necesaria, no obstante, la realización de más estudios para confirmar estas afirmaciones.

Todas estas correlaciones ponen de manifiesto la relación causal entre la radiación cerebral y la disfunción cognitiva, y revelan la modulación que pueden ejercer otros factores independientes de la radioterapia, como la situación hormonal previa y la edad, sobre la respuesta al tratamiento, mostrando un proceso dinámico donde mecanismos de daño y reparación de distinta naturaleza interactúan de forma simultánea a nivel cerebral.

5.5. APLICABILIDAD CLÍNICA DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO

Aunque todavía no se disponen de conclusiones definitivas acerca de los efectos de la RTEF sobre las capacidades cognitivas¹¹⁰, los resultados de nuestro estudio apoyan los de otros previamente publicados en los que se sugirió que la incidencia y severidad del deterioro cognitivo producido por la radioterapia podrían ser reducidas mediante la utilización de técnicas estereotáxicas de radioterapia, manteniendo el fraccionamiento, con el fin de disminuir la dosis de radioterapia por unidad de tejido cerebral, evitando o limitando en lo posible la exposición del lóbulo temporal medial, y más específicamente del hipocampo, a una dosis alta de radiación, con el fin de minimizar el posible daño sobre tejido cerebral sano.

De los resultados del presente trabajo se puede inferir, en primer lugar, que las técnicas de radioterapia convencional deberían ser evitadas, en la medida de lo posible, en el tratamiento radioterápico de pacientes con adenomas hipofisarios, en favor de la utilización de técnicas de radiación estereotáxica. Esta recomendación viene avalada también por las conclusiones extraídas de las investigaciones de Armstrong¹⁹⁵, según las cuales es preferible radiar todo el cerebro con menos dosis, que una región limitada con dosis altas, ya que los niños que sobrevivieron largo tiempo tras recibir radioterapia holocraneal a bajas dosis por tumores de fosa posterior, presentaron menos disfunción cognitiva que aquellos que fueron tratados con dosis más altas en un área localizada, lo que confirma la naturaleza no estocástica del daño neurocognitivo debido a la radioterapia.

En segundo lugar, nuestros resultados permiten identificar antes del tratamiento los pacientes con más riesgo de desarrollar alteraciones neurocognitivas después de la radioterapia: aquellos con acromegalia mayores de 40 años en el momento de ser irradiados, y los afectados de enfermedad de Cushing, independientemente de la edad.

Atendiendo a los últimos estudios en relación con los mecanismos de daño neuronal secundarios a la radioterapia¹⁹⁶⁻¹⁹⁹, es en estos pacientes donde se debería asegurar cuanto antes un adecuado control de la hipercortisolemia mediante tratamientos médicos específicos e intensificar al máximo determinadas medidas preventivas, para lograr respuestas celulares más eficaces frente a la inflamación, y evitar ó ralentizar en lo posible la progresión del daño aterosclerótico inducido por la RT¹²⁴.

Entre estas medidas, recomendables para todos los pacientes con adenomas hipofisarios que hayan recibido o vayan a recibir radioterapia, se encuentran el control estricto de todos los factores de riesgo potencialmente facilitadores del daño de la radioterapia sobre el parénquima cerebral, como la HTA, obesidad, hiperlipemia, hiperglucemia, y la optimización de determinados hábitos de vida, como el abandono del tabaco y la instauración de una dieta saludable y de un programa de ejercicio físico regular²⁰⁰ ajustado a las posibilidades del paciente.

Asumiendo el daño producido sobre el tejido cerebral radiado y aplicando las teorías propuestas a partir de los trabajos de Ramón y Cajal²⁰¹ y desarrolladas posteriormente acerca de la neuroplasticidad cerebral²⁰²⁻²⁰⁶, de las que se deduce que la programada repetición de una función cerebral debilitada crea nuevas conexiones neuronales en la corteza motora o hace que se pongan en marcha sistemas en estado latente o vicariante, los ejercicios de rehabilitación cognitiva deberían ser recomendados, especialmente en los casos antes señalados.

En este sentido, la comprensión del papel de las células de la glía como precursores neuronales en estas respuestas regenerativas puede facilitar el desarrollo de estrategias neuroprotectoras y terapéuticas para la reparación del daño cerebral. Sin embargo, aunque en los últimos años están apareciendo numerosas evidencias experimentales que apoyan el beneficio de diversos tratamientos farmacológicos tanto en la prevención como en el tratamiento de la disfunción neurocognitiva debida a la RT^{107,108,123-125,127,207}, todavía no se pueden realizar recomendaciones definitivas en humanos hasta que estos resultados no sean confirmados en el ámbito clínico.

Además de esta limitación, una de las mayores dificultades en el manejo de estos pacientes y en las investigaciones sobre la efectividad de distintos tratamientos, sigue siendo la ausencia de parámetros clínicos fiables en la detección y seguimiento de los procesos de afectación y regeneración neuronal secundarios a la RT. De ello se deriva la

frecuente utilización de tests que podrían no ser lo suficientemente sensibles como para detectar estos cambios específicos en la memoria verbal y función ejecutiva, lo que podría invalidar las conclusiones de numerosas investigaciones. Este el caso de un estudio reciente publicado en el 2007²⁰⁸, que no encuentra efectos del tratamiento con d-threo-methylphenidato ni en la calidad de vida, ni en la función cognitiva de pacientes con tumores cerebrales, primarios o metastáticos, tratados con RT craneal, y en el que la función cognitiva fue medida únicamente con un Mini-Mental Test, que, como ha quedado reflejado en nuestro trabajo, no es un test lo suficientemente sensible como para detectar las alteraciones típicamente producidas por la RT a nivel cerebral.

La tercera propuesta, por tanto, en relación a la aplicabilidad clínica de los resultados de nuestro trabajo, avala la utilización del subtest de memoria verbal del Test Barcelona, como test de screening más sensible y rápido en la detección de la afectación de memoria verbal, sobre todo en su componente diferido, en pacientes radiados por adenomas hipofisarios. El test de Wisconsin podría utilizarse como segunda opción, dado que el aumento de respuestas y errores perseverativos aparece de forma paralela a los peores resultados en el subtest de memoria verbal.

Estos dos tests de screening, constituyen instrumentos muy útiles y fácilmente aplicables para la evaluación de pacientes en futuros proyectos de investigación y proveen de información esencial en el seguimiento de la respuesta clínica a diversos protocolos y tratamientos que se diseñen para prevenir o revertir el daño secundario a la radioterapia. Pueden utilizarse ya en el primer año tras la RT hipofisaria, en los pacientes con más riesgo de desarrollar déficits cognitivos, o en cualquier momento en que el paciente refiera espontáneamente o en interrogatorio dirigido, problemas subjetivos de memoria. En este sentido sería recomendable, preguntar de forma activa por dificultades en la memoria a todos los pacientes radiados por adenomas hipofisarios ya que la percepción subjetiva, muchas veces no referida de forma espontánea, aparece estrechamente relacionada con los resultados de la evaluación objetiva específica de memoria verbal y función ejecutiva mediante los tests referidos, no así con el test rápido de función cognitiva general -Mini-Mental- ni con el de memoria visual -Test de Retención Visual de Benton-.

Por otro lado, las alteraciones cognitivas se objetivan habitualmente en ausencia de alteraciones morfológicas en RM, lo que apoya la hipótesis de que aquellas aparecen habitualmente antes que estas últimas. No obstante, trabajos recientes describen una

correlación entre las alteraciones detectadas por pruebas de imagen funcional y la existencia de una disfunción neurocognitiva, cuya severidad en ambos casos es dependiente de la dosis de RT cerebral recibida y demostrable mediante tests neuropsicológicos como el test de Wisconsin²⁰⁹. Los datos preliminares extraídos de nuestro estudio avalan estas observaciones y respaldan la validez de pruebas de imagen como el SPECT de perfusión en la detección inicial de déficits cognitivos en pacientes radiados por adenomas hipofisarios, aunque serán precisos más estudios para describir el patrón típico de afectación secundaria a la radioterapia y poder utilizar el SPECT no sólo como prueba de despistaje, sino en el diagnóstico diferencial de otras causas de deterioro cognitivo.

En definitiva, podemos afirmar que la radioterapia craneal es un tratamiento utilizado en un gran número de tumores en adultos, bien con intención preventiva, curativa o paliativa y que su eficacia para reducir el tamaño tumoral ha sido ampliamente demostrada en diversas estirpes tumorales. Tan alta efectividad, sin embargo, se ha asociado siempre a un aumento en el riesgo de desarrollar diversos efectos secundarios, algunos de los cuales habían permanecido hasta ahora sin un análisis detallado. Entre estos efectos secundarios de la RT se han descrito y estudiado ampliamente en pacientes con adenomas hipofisarios la aparición de tumores secundarios, la afectación de la vía óptica y la inducción de panhipopituitarismo, así como daños menores en las funciones superiores, pero la ausencia de unanimidad acerca de la existencia, prevalencia y tipo de sus posibles efectos deletéreos a nivel neurocognitivo, unida a la escasez y variabilidad en el diseño de los estudios realizados al respecto, facilitaba su confusión con otras patologías, como demencia y depresión, y su infradiagnóstico ha sido causa de tratamientos erróneos e infravaloración de su clínica característica.

La utilidad de la memoria no sólo reside en su capacidad de recordar hechos pasados sino de anticiparse a los futuros a través del aprendizaje, y por tanto, su importancia es fundamental dentro de los procesos que conforman las funciones cognitivas superiores, característicamente humanas. El desarrollo de defectos leves o moderados de memoria unido a problemas en la función ejecutiva en cuanto a flexibilidad conceptual, produce un deterioro significativo de la calidad de vida de la persona, limitando su capacidad de reacción, resolución de problemas cotidianos y planificación de estrategias y aislándola de su entorno. Dado el buen pronóstico habitual de los pacientes con adenomas

hipofisarios y su larga expectativa de vida, estos aspectos no deberían ser subestimados durante su seguimiento, que habitualmente queda en manos del endocrinólogo.

El presente trabajo confirma la existencia de una disfunción neurocognitiva específica secundaria al tratamiento con radioterapia convencional hipofisaria en pacientes adultos con adenomas hipofisarios, profundizando en el conocimiento de sus características, prevalencia esperada y mecanismos patogénicos implicados en su desarrollo, establece la metodología más adecuada para su detección y explora el papel diagnóstico de nuevas técnicas de imagen funcional. Los análisis estadísticos llevados a cabo demuestran que su aparición es independiente del efecto de todas las posibles variables de confusión propuestas previamente y su gravedad dependiente de la dosis total de radioterapia administrada y del tamaño de los campos, y sugieren que los procesos de respuesta celular a la RT podrían verse modulados por factores como la edad, el tiempo desde la radioterapia, o el tipo de hipersecreción hormonal previa, cuya interacción simultánea determina en último término el microambiente preexistente en el parénquima cerebral y su capacidad de respuesta regenerativa.

Esta información permitirá en un futuro la instauración de medidas preventivas individualizadas, en aquellos pacientes con más riesgo de desarrollar déficits cognitivos tras la RT y la realización de un correcto diagnóstico cuando aparezcan los primeros síntomas, evitando su confusión con otros procesos concomitantes que pudieran requerir tratamientos diferentes. De los resultados de este trabajo podrían derivarse además nuevas indicaciones para la utilización de tratamientos médicos alternativos a la radioterapia o de nuevas modalidades de radioterapia con menos efectos lesivos sobre las capacidades neurocognitivas, así como protocolos específicos de prevención y medidas tanto farmacológicas como higiénico-dietéticas y rehabilitadoras que consigan revertir o reducir el daño causado en los pacientes ya radiados. Con todo ello, la aplicación de las conclusiones del presente estudio en la práctica clínica, contribuirá a mejorar la asistencia recibida y orientar el manejo terapéutico de estos pacientes a lo largo de su evolución, asegurando así el mejor pronóstico y calidad de vida posibles para ellos a corto y largo plazo.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. La serie en estudio, por el número de pacientes incluidos y el método de selección utilizado, constituye una muestra representativa de los pacientes con adenomas hipofisarios y comparte características clínicas y epidemiológicas con otras anteriormente publicadas.
2. La ausencia de diferencias entre el grupo de pacientes tratados únicamente mediante cirugía transesfenoidal y el de aquellos que recibieron radioterapia coadyuvante, en cuanto a edad, sexo, estado civil, nivel educacional, profesión, tiempo medio de evolución de los síntomas hasta el diagnóstico, así como actividad de la enfermedad, manifestaciones clínicas y enfermedades concomitantes al diagnóstico hace de la serie escogida una muestra homogénea y especialmente apta para testar la hipótesis de partida.
3. Los pacientes con adenomas hipofisarios operados mediante cirugía transesfenoidal y tratados en algún momento de su evolución con radioterapia convencional refirieron, interrogados al respecto, problemas subjetivos de memoria con más frecuencia y de mayor severidad que los pacientes tratados únicamente con cirugía transesfenoidal, sin encontrarse diferencias en los resultados obtenidos en el test cognitivo general Mini-Mental, ni en el test de memoria visual de Benton.
4. El grupo de pacientes radiados presentó puntuaciones significativamente peores en los subtests de memoria verbal del Test Barcelona y en la mayoría de las categorías evaluadas en el test de función ejecutiva de Wisconsin, especialmente en las respuestas y errores perseverativos, comparadas con las del grupo de pacientes no radiados. No se encontraron diferencias en las puntuaciones del resto de los subtests del Test Barcelona.
5. Las diferencias encontradas en los resultados de los tests neuropsicológicos entre ambos grupos de pacientes radiados y no radiados, persistían independientemente del tipo y tamaño del adenoma hipofisario al diagnóstico, número de cirugías, situación de curación de la enfermedad, así como de la presencia y tipo de déficits hipofisarios, y de los tratamientos médicos utilizados en el momento de realizar la evaluación neuropsicológica.

La severidad y probabilidad de desarrollar este deterioro con el tiempo fue directamente proporcional a la dosis total de radioterapia y al tamaño de los campos utilizados.

6. Los pacientes acromegálicos irradiados antes de los 40 años de edad, tuvieron una mayor probabilidad de alcanzar mejores puntuaciones con el tiempo que los irradiados después de los 40 años, lo que sugiere la existencia de factores moduladores de los procesos de respuesta celular a la radioterapia, como la edad en el momento de la radioterapia, o el tipo de hipersecreción hormonal previa, y la posibilidad de una recuperación progresiva del daño con el tiempo, especialmente en personas jóvenes.

7. Los pacientes con enfermedad de Cushing, tuvieron una mayor probabilidad de alcanzar peores puntuaciones con el tiempo que los acromegálicos, independientemente de la edad en el momento de la irradiación. La intensa afectación aterosclerótica producida por la enfermedad sobre el tejido cerebral podría impedir o ralentizar la recuperación del daño secundario a la radioterapia en estos pacientes, y favorecer el empeoramiento progresivo de las funciones neurocognitivas que asientan en las áreas irradiadas de manera más pronunciada con el paso del tiempo. En el resto de adenomas el número de pacientes incluidos no resultó suficiente para extraer conclusiones definitivas a este respecto.

8. La frecuencia de defectos en la perfusión cerebral detectada en los SPECT-ECD realizados a los pacientes radiados con peores puntuaciones en los tests neuropsicológicos fue mayor que la de los no radiados con mejores puntuaciones (80% frente a 33,3%), aunque el número de pacientes evaluados fue inferior al mínimo requerido para detectar significación estadística en esta diferencia. Por lo tanto nuestro trabajo sugiere una posible utilidad del SPECT-ECD en el screening de las alteraciones neurocognitivas secundarias a la radioterapia y describe un patrón específico de afectación parcheada a nivel cortical temporal en los pacientes afectados que pudiera facilitar su diagnóstico diferencial con otras causas de deterioro cognitivo, aunque estos datos necesitan ser confirmados en futuros estudios.

9. Con todo ello se puede afirmar que en nuestra serie la radioterapia convencional produjo un deterioro significativo y selectivo de la memoria verbal y función ejecutiva, de

magnitud suficiente como para ser detectado de forma subjetiva por los pacientes, y de manera objetiva mediante tests específicos para cada función, pero no lo suficientemente severo como para ser objetivable mediante tests rápidos de función cognitiva general, como el Mini-Mental. Esta afectación resultó ser independiente del tipo de adenoma hipofisario, tamaño tumoral inicial, número de cirugías previas, presencia y tipo de déficits hipofisarios y situación de curación de la enfermedad, y podría llegar a ser detectada en algunos casos mediante pruebas de imagen funcional como el SPECT-ECD.

10. Dado que las funciones selectivamente afectadas requieren la indemnidad de determinados circuitos neuronales para su correcto funcionamiento, los resultados de nuestro trabajo revelan por primera vez la afectación selectiva de un circuito neuronal específico, que recorre las áreas atravesadas por la radioterapia convencional, es decir, parte de ambos lóbulos temporales, hipocampo (cuerpos mamilares, tracto mamilotalámico, tálamo anterior y fórnix) y área prefrontal, y ayuda a caracterizar el daño cerebral específico producido por este tipo de radioterapia, en pacientes con adenomas hipofisarios. Por todo ello se puede concluir que la radioterapia convencional produce un deterioro significativo de las funciones que asientan en las áreas irradiadas, es decir, lóbulos temporales, área prefrontal e hipocampo.

11. De los resultados de nuestro estudio se puede inferir, en primer lugar, que las técnicas de radioterapia convencional deberían ser evitadas, en la medida de lo posible, en el tratamiento radioterápico de pacientes con adenomas hipofisarios, en favor de la utilización de técnicas de irradiación estereotáxica, que emiten menos dosis de radiación por unidad de tejido cerebral radiado, con el fin de minimizar los posibles riesgos de daño sobre tejido cerebral sano.

12. En segundo lugar, nuestros resultados permiten identificar aquellos sujetos con más riesgo de desarrollar alteraciones neurocognitivas después de la radioterapia: los pacientes con acromegalia mayores de 40 años en el momento de ser radiados, y los afectados de enfermedad de Cushing, independientemente de la edad. Es en estos pacientes en quienes se deberían intensificar tanto antes como después de la radioterapia, las medidas preventivas, como son, por un lado, el control estricto de todos los factores potencialmente

facilitadores del daño sobre el parénquima cerebral como la HTA, obesidad, hiperlipemia, hiperglucemia, y consumo de tabaco, y por otro, la optimización de un plan personalizado de dieta y ejercicio.

13. En tercer lugar, avalan la utilización del subtest de memoria verbal del Test Barcelona, como test de screening más sensible y rápido en la detección de la afectación de memoria verbal, sobre todo en su componente diferido, en pacientes radiados por adenomas hipofisarios. El test de Wisconsin, aplicable también en sujetos de habla no hispana, podría utilizarse como segunda opción, dado que el aumento de respuestas y errores perseverativos aparece de forma paralela a los peores resultados en el subtest de memoria verbal. Estos dos tests de screening, constituyen por tanto instrumentos muy útiles y de fácil manejo e interpretación en la evaluación y seguimiento de pacientes antes y después de la radioterapia.

14. Se recomienda preguntar de forma activa por dificultades en la memoria a todos los pacientes radiados por adenomas hipofisarios ya que la percepción subjetiva aparece estrechamente correlacionada con los resultados obtenidos en el subtest de memoria verbal del Test Barcelona, y en el test de Wisconsin, no así con el test rápido de función cognitiva general (Mini-Mental), ni con el de memoria visual (Benton).

7. BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Doniach I. Pituitary carcinoma. En: Clinical Endocrine Oncology. R Sheaves, PJ Jenkins, JA Wass eds. Oxford: Blackwell, 1997; p. 225-227.
2. Pernicone PJ, Scheithauer BW, Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E, Young WF Jr, Lloyd RV, Davis DH, Guthrie BL, Schoene WC. Pituitary carcinoma: a clinicopathologic study of 15 cases. *Cancer* 1997; 79(4):804-812.
3. Incidence of primary tumours (1969-1983) in Brain Tumor Registry of Japan. *Neurol Med Chir* 1992; 37 (Special Issue): 391-441
4. Randall RV, Scheithauer BW, Kovacs K. Pituitary adenomas. En: Diagnosis and Management of Pituitary Tumors. Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd RV eds. Totowa NJ Humana Press, 2001; p. 1-12.
5. Faglia G. Epidemiology and pathogenesis of pituitary adenomas. *Acta Endocrinol* 1993; 129 Suppl 1:1-5.
6. Mindermann T, Wilson CD. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 1994; 49: 359-364.
7. Heaney AP, Melmed S. Pituitary tumour transforming gene: a novel factor in pituitary tumour formation. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999; 13(3): 367-380.
8. Clayton RN. Sporadic pituitary tumours: from epidemiology to use of databases. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999; 13(3):451-460.
9. Kovacs K, Horvath E. Pathology of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987; 16(3):529-51.
10. Witte RJ, Mark, Daniels DL, Haughton VM. Radiographic evaluation of the pituitary and anterior hypothalamus. En: Endocrinology. De Groot LJ, Jameson JL eds. Philadelphia: WB Saunders, 2001; p. 257-268.
11. Elster AD, Chen MY, Williams DW III, Key LL. Pituitary gland: MR imaging of physiologic hypertrophy in adolescence. *Radiology* 1990; 174:681-685.
12. Turner HE, Nagy Z, Gatter KC, Esiri MM, Harris AL, Wass JA. Angiogenesis in pituitary adenomas and the normal pituitary gland. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(3):1159-1162.
13. Cushing H. Surgical experiences with pituitary disorders. *JAMA* 1914; 63:1515-25.
14. Schloffer H. Erfolgreiche operation eines hypophysentumors auf nasalem wege. *Wien Klin Wochenschr* 1907; 20:621.
15. Henderson WR. The pituitary adenomata: a follow-up study of the surgical results in 338 cases. *Br J Surg* 1939; 26:811-921.
16. Wilson CB, Dempsey LC. Transsphenoidal microsurgical removal of 250 pituitary adenomas. *J Neurosurg* 1978; 48:13-22.
17. Teasdale G. Surgical management of pituitary adenoma. *Clin Endocrinol Metab* 1983; 12 (3):789-823.

18. Puchner MJA, Knappe UJ, Lüdecke DK. Pituitary surgery in elderly patients with acromegaly. *Neurosurgery* 1995; 36:677-684.
19. Laws ER Jr. Pituitary surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987; 16(3):647-665.
20. Marazuela M, Astigarraga B, Vicente A, Estrada J, Cuerda C, Garcia-Uria J, Lucas T. Recovery of visual and endocrine function following transsphenoidal surgery of large nonfunctional pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest* 1994; 17:703-707.
21. Arafat BM, Brookey JS, Manni A, Velasco ME, Kaufman B, Pearson OH. Recovery of pituitary function following surgical removal of large nonfunctioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 1982; 17:213.
22. Barkan AL. Acromegaly. Diagnosis and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18:277-310.
23. Maddy JA, Winternitz WW, Norrel H, Quillen D, Wilson Ch. B. Acromegaly: Treatment by cryo-ablation. *Ann Intern Med* 1969; 71:497-505.
24. Adams JE, Seymour RJ, Earll JM, Tuck M, Sparks LL, Forsham PH. Transsphenoidal cryohypophysectomy in acromegaly clinical and endocrinological evaluation. *J Neurosurg* 1968; 28:100-104.
25. Teasdale GM, Hay ID, Beastall GH., Maccruden DC, Thomson JA, Davies DL et al. Cryosurgery or microsurgery in the management of acromegaly. *JAMA* 1982; 247:1289-1291.
26. Beclere J. The radiotherapeutic treatment of tumours of the hypophysis, gigantism and acromegaly. *Archives of the Roentgen Ray* 1909; III, 114.
27. Wass JA, Laws ER Jr, Randall RV, Sheline GE. The treatment of acromegaly. *Clin Endocrinol Metab.* 1986; 15(3):683-707.
28. Goffman TE, Dewan R, Arakaki R, Gorden P, Oldfield EH, Glatstein E. Persistent of recurrent acromegaly. Long-term endocrinologic efficacy and neurologic safety of postsurgical radiation therapy. *Cancer* 1992; 69:271-275.
29. Spiers GJ, Reed PI, Morrison R, Aber V, Joplin GF. The effectiveness of external beam radiotherapy for acromegaly is not affected by previous pituitary ablative treatment. *Acta Endocrinol* 1990; 122:559-565.
30. Dowset RJ, Fowble B, Sergott RC, Savino PJ, Bosley TM, Snyder PJ et al. Results of radiotherapy in the treatment of acromegaly: lack of ophthalmologic complication. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1990; 19:453-459.
31. Eastman RC, Gorden Ph, Glatstein E, Roth J. Radiation therapy of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21:693-712.
32. Gorden Ph, Roth J. The treatment of acromegaly by conventional pituitary irradiation. En: *Pituitary Tumors*. Kolher PD, Ross GT eds. New York: American Elsevier Publishing, 1973; p. 230-233.
33. Kramer. Indications for and results of, treatment of pituitary tumor by external radiation. En: *Pituitary Tumors*. Kolher PO, Ross GT eds. New York: American Elsevier Publishing, 1973; 217-230.
34. Lawrence AM, Pinsky SM, Golafine ID. Conventional radiation therapy in acromegaly. *Arch Intern Med* 1971; 128:369-375.

35. Little MD, Shalet SM, Swindell R, Beardwell CG, Sutton ML. Low-dose pituitary irradiation for acromegaly. *Clin Endocrinol* 1990; 32:261-270.
36. Sheline GE. Treatment of chromophobe adenomas of the pituitary gland and acromegaly. En: *Pituitary Tumors*. Kolher PO, Ross GT eds. New York: American Elsevier Publishing, 1973; p. 201-216.
37. Eastman RC, Gorden P, Roth J. Conventional supervoltage irradiation is an effective treatment for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48:931-940.
38. Macleod AF, Clarke DG, Pambakian H, Lowy C, Sonksen PH, Collins CD. Treatment of acromegaly by external irradiation. *Clin Endocrinol* 1989; 30:303-314.
39. Bloom B, Kramer S. Conventional radiation therapy in the management of acromegaly. En: *Secretory tumors of the pituitary gland*. Black P, Zervas NT, Ridgway E Ch, Martin JB eds. New York: Raven Press, 1984; p. 179-190.
40. Halberg FE, Sheline GE. Radiotherapy for pituitary-hypothalamic disease. En: *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. Becker KL eds. Philadelphia: Lippincott company, 1990; p. 209-214.
41. Feek CM, Mclelland J, Seth J, Toft AD, Irvine WJ, Padfield PL et al. How effective is external pituitary irradiation for growth hormone-secreting pituitary tumors? *Clin Endocrinol* 1984; 20:401-408.
42. Lamberg BA, Kivikangas V, Vartiainen J, Raitta C, Pelkonen R. Conventional pituitary irradiation in acromegaly: Effect on GH and TSH secretion. *Acta Endocrinol* 1976; 82:267-281.
43. Dons RF, Rieth KG, Gorden Ph, Roth J. Size and erosive features of the sella turcica in acromegaly as predictors of therapeutic response to supervoltage irradiation. *Am J Med* 1983; 74:69-72.
44. Baldwin A, Cundy T, Butler J, Timmis AD. Progression of cardiovascular disease in acromegalic patients treated by external pituitary irradiation. *Acta Endocrinol* 1985; 108: 26-30.
45. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J et al. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3779-3785.
46. Velicković N, Djordjević A, Matić G, Horvat A. Radiation-induced hyposuppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is associated with alterations of hippocampal corticosteroid receptor expression. *Radiat Res* 2008; 169(4):397-407.
47. Brada M, Rajan B, Traish D et al. The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 1993; 38:571-578.
48. Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Long-term follow-up results of postoperative radiotherapy in 36 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2476-2482.
49. Simmons NE, Laws ER Jr. Glioma occurrence after sellar irradiation: case report and review. *Neurosurgery* 1998; 42:172-178.
50. Erfurth EM, Bulow B, Mikoczy Z, Hagmar L. Incidence of a second tumor in hypopituitary patients operated for pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:659-662.
51. Brada M, Ford D, Ashley S et al. Risk of second brain tumour after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma. *BMJ* 1992; 304:1343-1346.

52. Tsang RW, Laperriere NJ, Simpson WJ et al. Glioma arising after radiation for pituitary adenoma: a report of four patients and estimation of risk. *Cancer* 1993; 72: 2227-2233.
53. Millar JL, Spry NA, Lamb DS, Delahunt J. Blindness in patients after external beam irradiation for pituitary adenomas: two cases occurring after small daily fractional doses. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1991; 3:291-294.
54. al-Mefty O, Kersh JE, Routh A, Smith RR. The long-term side effects of radiation therapy for benign brain tumours in adults. *J Neurosurg* 1990; 73:502-512.
55. Peace KA, Orme SM, Sebastian JP et al. The effect of treatment variables on mood and social adjustment in adult patients with pituitary disease. *Clin Endocrinol* 1997; 46:445-450.
56. Lawrence JH, Chong CY, Lyman J.T. Treatment of pituitary tumors with heavy particles. En: *Diagnosis and treatment of pituitary tumors*. Kolher PO, Ross GT eds. New York: American Elsevier Publishing, 1973; p. 253-274.
57. Levy RP, Fabrikant JI, Lyman JT, Frankel KA, Phillips MH, Lawrence JH et al. Clinical results of stereotactic heavy-charged-particle radiosurgery of the pituitary gland. En: *Radiosurgery: baseline and trend*. New York: Raven Press, 1992; p. 149-154.
58. Levy RP, Fabrikant JI, Frankel KA. Particle-beam irradiation of the pituitary gland. En: *Stereotactic radiosurgery*. Alexander III E, Loeffler JS, Lunsford LD eds. New York: McGraw-Hill, 1993; p. 157-165.
59. Kjellberg RN, Kliman B. A system for therapy of pituitary tumors. En: *Diagnosis and treatment of pituitary tumors*. Kolher PO, Ross TG eds. New York: American Elsevier Publishing, 1973; p. 234-251.
60. Kliman B, Kjellberg RN, Swisher B, Butler W. Proton beam therapy of acromegaly: A 20 year experience. En: *Secretory tumors of pituitary gland*. Mc Black P et al eds. New York: Raven Press, 1984; p. 191-211.
61. Quabbe HJ. Treatment of acromegaly by transsphenoidal operation, 90-yttrium implantation and bromocriptine: results in 230 patients. *Clin Endocrinol* 1982; 16:107-119.
62. Cassar J, Doyle FH, Banks LM, Jadresic A, Mashiter K, Joplin GF. Interstitial pituitary irradiation with 90-Y for the treatment of acromegaly. A reappraisal. *Acta Endocrinol* 1981; 96:295-380.
63. Jadresic A, Jimenez LE, Joplin GF. Long-term effect of 90-Y pituitary implantation in acromegaly. *Acta Endocrinol* 1987; 115:301-306.
64. Stewart HJ, Benson EA, Roberts MM, Forrest APM, Greenwood FC. Pituitary function after yttrium implants as measured by plasma growth hormone levels. *J Endocrinol* 1971; 50:41-50.
65. Stephanian ES, Lunsford LD, Coffey RJ, Bissonette DJ, Flickinger JC. Gamma knife surgery for sellar and suprasellar tumors. *Neurosurg Clin N Am* 1992; 3:207-218.
66. Steiner L et al. Radiosurgery in tumors. Editor's comments. En: *Radiosurgery: Baseline and trend*. Steiner L et al eds. New York: Raven press, 1992; 171-175.
67. Blacklund EO, Ganz J. Pituitary adenomas: Gamma knife. En: *Stereotactic radiosurgery*. Alexander III E, Loeffler JS, Lunsford LD eds. New York: McGraw-Hill, 1993.
68. Landolt AM, Haller D, Lomax N et al. Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: comparison with fractionated radiotherapy. *J Neurosurg* 1998; 88:1002-1008.

69. Dunbar SF, Tarbell NJ, Kooy HM, Alexander III, Black PM, Barnes PD, et al. Stereotactic radiotherapy for pediatric and adult brain tumors: preliminary report. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1994; 30:531-539.
70. Jalali R, Brada M, Perks JR, et al. Stereotactic conformal radiotherapy for pituitary adenomas: technique and preliminary experience. *Clin Endocrinol* 2000; 52:695-702.
71. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Fractionated stereotactic conformal radiotherapy for secreting and nonsecreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 2006; 64(5):542-548.
72. Liuzzi A, Chiodini PG, Botalla L et al. Inhibitory effect of L-Dopa on GH release in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35:941-943.
73. Baumann G. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987; 16:685-703.
74. Lucas T, Bernabeu I, Araujo R, Estrada J, Barceló B. Tumores productores de hormona de crecimiento. *Acromegalia. Medicine* 1989; 1336-1344.
75. Caron PH, Beckers A, Cullen DR, Goth MI, Gut B, Laurberg P, Picó AM, Valimaki M, Zgliczynsky W. Efficacy of the new long acting formulation of Lanreotide, in the management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:99-104.
76. Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(7):3013-3018.
77. Peral A, Lucas T. Eficacia del tratamiento preoperatorio con Lanreótida en la disminución del riesgo anestésico de los pacientes acromegálicos sometidos a cirugía transesfenoidal. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, 2001
78. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000; 342(16):1171-1177.
79. Lecumberri B, Núñez R, Alcañiz J, Salto L, García-Uría J, Lucas T. Transsphenoidal surgery in Acromegaly. Results in 390 patients. The 7th International Pituitary Congress. 2001. Ref Type: Abstract.
80. Melmed S, Jackson IJ, Kleinberg D, Klibansky A. Current treatment guidelines for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2466-2652.
81. Estrada J, García-Uría J, Lamas C, Alfaro J, Lucas T, Barceló B et al. The complete normalization of the adrenocortical function as the criterion of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(12):5695-5699.
82. Lezac MD. Domains of behaviour from a neuropsychological perspective. The whole story. En: 41st Nebraska Symposium on Motivation. Spaulding W eds. Lincoln, NE: University of Nebraska Press, 1993.
83. Lezak MD. Classes of cognitive functions. En: Neuropsychological assessment, 3ª ed. New York: Oxford University Press, 1995; p. 25-40.
84. Chapman LF, Wolff HG. The cerebral hemispheres and the highest integrative functions of man. *Arch Neurol* 1959; 1:357-424.
85. Maher BA. Intelligence and brain damage. En: Handbook of mental deficiency. Ellis NR eds. New York: Mc Graw-Hill, 1983.

86. Meadows AT, Gordon J, Massari DJ, Littman P, Fergusson J, Moss K. Declines in IQ scores and cognitive dysfunctions in children with acute lymphocytic leukaemia treated with cranial irradiation. *Lancet* 1981; 2(8254):1015-1018.
87. Moore IM, Kramer JH, Wara W, Halberg F, Ablin AR. Cognitive function in children with leukemia. Effect of radiation dose and time since irradiation. *Cancer* 1991; 1;68(9):1913-1917.
88. Glosser G, McManus P, Munzenrider J, et al. Neuropsychological function in adults after high dose fractionated radiation therapy of skull base tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:231-239.
89. Meyers CA, Geara F, Wong P, Morrison WH. Neurocognitive effects of therapeutic radiation for base of skull tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:51-55.
90. Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK, van der Ploeg HM, Grit J, Muller M, Postma TJ et al. Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study. *Lancet* 2002; 360(9343):1361-1368.
91. Grosshans DR, Meyers CA, Allen PK, Davenport SD, Komaki R. Neurocognitive function in patients with small cell lung cancer: effect of prophylactic cranial irradiation. *Cancer* 2008; 112(3):589-595.
92. Welzel G, Fleckenstein K, Schaefer J, Hermann B, Kraus-Tiefenbacher U, Mai SK, Wenz F. Memory function before and after whole brain radiotherapy in patients with and without brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(5):1311-1318.
93. Abayomi OK. Pathogenesis of cognitive decline following therapeutic irradiation for head and neck tumors. *Acta Oncol* 2002; 41(4):346-351.
94. Gutiérrez AN, Westerly DC, Tomé WA, Jaradat HA, Mackie TR, Bentzen SM, Khuntia D, Mehta MP. Whole brain radiotherapy with hippocampal avoidance and simultaneously integrated brain metastases boost: a planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(2):589-597.
95. Armstrong CL, Corn BW, Ruffer JE, Pruitt AA, Mollman JE, Phillips PC. Radiotherapeutic effects on brain function: double dissociation of memory systems. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000; 13(2):101-111.
96. Vigliani MC, Duyckaerts C, Hauw JJ, Poisson M, Magdelenat H, Delattre JY. Dementia following treatment of brain tumors with radiotherapy administered alone or in combination with nitrosourea-based chemotherapy: a clinical and pathological study. *J Neurooncol* 1999; 41(2):137-149.
97. Vigliani MC, Sichez N, Poisson M, Delattre JY. A prospective study of cognitive functions following conventional radiotherapy for supratentorial gliomas in young adults: 4-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35(3):527-533.
98. Schiffer D, Chiò A, Giordana MT, Mauro A, Migheli A, Soffietti R, Vigliani MC. Vascular response to irradiation in malignant gliomas. *J Neurooncol* 1990; 8(1):73-84.
99. Coderre JA, Morris GM, Micca PL, Hopewell JW, Verhagen I, Kleiboer BJ, van der Kogel AJ. Late effects of radiation on the central nervous system: role of vascular endothelial damage and glial stem cell survival. *Radiat Res* 2006; 166(3):495-503.
100. Silverberg GD, Britt RH, Goffinet DR. Radiation-induced carotid artery disease. *Cancer* 1978; 41(1):130-137.

101. Feehs RS, McGuirt WF, Bond MG, Strickland HL, Craven TE, Hiltbrand JB. Irradiation. A significant risk factor for carotid atherosclerosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117(10):1135-1137.
102. Hopewell JW, Wright EA. The nature of latent cerebral irradiation damage and its modification by hypertension. *Br J Radiol* 1970; 43(507):161-167.
103. Fajardo LF. The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns. *Acta oncologica* 2005; 44:13-22.
104. Patel DA, Kochanski J, Suen AW, Fajardo LF, Hancock SL, Knox SJ. Clinical manifestations of noncoronary atherosclerotic vascular disease after moderate dose irradiation. *Cancer* 2006; 106(3):718-725.
105. Werner MH, Burger PC, Heinz ER, Friedman AH, Halperin EC, Schold SC Jr. Intracranial atherosclerosis following radiotherapy. *Neurology* 1988; 38(7):1158-1160.
106. Brown WR, Blair RM, Moody DM, Thore CR, Ahmed S, Robbins ME, Wheeler KT. Capillary loss precedes the cognitive impairment induced by fractionated whole-brain irradiation: a potential rat model of vascular dementia. *J Neurol Sci* 2007; 257(1-2):67-71.
107. Szotowski B, Antoniuk S, Goldin-Lang P, Tran QV, Pels K, Rosenthal P et al. Antioxidative treatment inhibits the release of thrombogenic tissue factor from irradiation- and cytokine-induced endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2007; 73(4):806-812.
108. Hou B, Xu ZW, Yang CW, Gao Y, Zhao SF, Zhang CG. Protective effects of inosine on mice subjected to lethal total-body ionizing irradiation. *J Radiat Res (Tokyo)* 2007; 48(1):57-62.
109. Bowen J, Paulsen CA. Stroke after pituitary irradiation. *Stroke* 1992; 23(6):908-911.
110. Brada M, Burchell L, Ashley S, Traish D. The incidence of cerebrovascular accidents in patients with pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(3):693-698.
111. Das RR, Seshadri S, Beiser AS, Kelly-Hayes M, Au R, Himali JJ, et al. Prevalence and Correlates of Silent Cerebral Infarcts in the Framingham Offspring Study. *Stroke* 2008; 39(11):2929-2935.
112. Monje ML, Mizumatsu S, Fike JR, Palmer TD. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med* 2002; 8(9):955-962.
113. Kitabatake Y, Sailor KA, Ming GL, Song H. Adult neurogenesis and hippocampal memory function: new cells, more plasticity, new memories? *Neurosurg Clin N Am* 2007; 18(1):105-113.
114. Fike JR, Rola R, Limoli CL. Radiation response of neural precursor cells. *Neurosurg Clin N Am* 2007; 18(1):115-127.
115. Cheung MC, Chan AS, Law SC, Chan JH, Tse VK. Impact of radionecrosis on cognitive dysfunction in patients after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2003; 15;97(8):2019-2026.
116. Monje ML, Palmer T. Radiation injury and neurogenesis. *Curr Opin Neurol* 2003; 16(2):129-134.
117. Lam LC, Leung SF, Chan YL. Progress of memory function after radiation therapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15(1):90-7.
118. Boelaert K, Gittoes NJ. Radiotherapy for non-functioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 2001; 144(6):569-575.

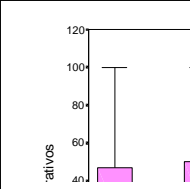
119. Gittoes NJ. Pituitary radiotherapy: current controversies. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16(9):407-413.
120. Young SE, Mainous AG 3rd, Carnemolla M. Hyperinsulinemia and cognitive decline in a middle-aged cohort. *Diabetes Care* 2006; 29(12):2688-2693.
121. Otsuka S, Coderre JA, Micca PL, Morris GM, Hopewell JW, Rola R, Fike JR. Depletion of neural precursor cells after local brain irradiation is due to radiation dose to the parenchyma, not the vasculature. *Radiat Res* 2006; 165(5):582-591.
122. Ben Abdallah NM, Slomianka L, Lipp HP. Reversible effect of X-irradiation on proliferation, neurogenesis, and cell death in the dentate gyrus of adult mice. *Hippocampus* 2007; 17(12):1230-1240.
123. Ishii J, Natsume A, Wakabayashi T, Takeuchi H, Hasegawa H, Kim SU, Yoshida J. The free-radical scavenger edaravone restores the differentiation of human neural precursor cells after radiation-induced oxidative stress. *Neurosci Lett* 2007; 423(3):225-230.
124. Monje ML, Toda H, Palmer TD. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science* 2003; 302(5651):1760-1765.
125. Yazlovitskaya EM, Edwards E, Thotala D, Fu A, Osusky KL, Whetsell WO Jr, Boone B, Shinohara ET, Hallahan DE. Lithium treatment prevents neurocognitive deficit resulting from cranial irradiation. *Cancer Res* 2006; 66(23):11179-11186.
126. Achanta P, Thompson KJ, Fuss M, Martinez JL Jr. Gene expression changes in the rodent hippocampus following whole brain irradiation. *Neurosci Lett* 2007; 418(2):143-148.
127. Fan Y, Liu Z, Weinstein PR, Fike JR, Liu J. Environmental enrichment enhances neurogenesis and improves functional outcome after cranial irradiation. *Eur J Neurosci* 2007; 25(1):38-46.
128. Shi L, Molina DP, Robbins ME, Wheeler KT, Brunso-Bechtold JK. Hippocampal neuron number is unchanged 1 year after fractionated whole-brain irradiation at middle age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(2):526-532.
129. Shi L, Adams MM, Long A, Carter CC, Bennett C, Sonntag WE et al. Spatial learning and memory deficits after whole-brain irradiation are associated with changes in NMDA receptor subunits in the hippocampus. *Radiat Res* 2006; 166(6):892-899.
130. Dowell RE Jr, Copeland DR. Cerebral pathology and neuropsychological effects. Differential effects of cranial radiation as a function of age. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1987; 9(1):68-72.
131. Schindler MK, Forbes ME, Robbins ME, Riddle DR. Aging-dependent changes in the radiation response of the adult rat brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(3):826-834.
132. Luria AR. *The neuropsychology of memory*. New York: John Wiley, 1976.
133. Lishman WA. *Organic Psychiatry: the psychological consequences of cerebral disorders*; Oxford: Blackwell, 1987.
134. Starkman MN, Schteingart DE. Neuropsychiatric manifestations of patients with Cushing's syndrome. *Arch Intern Med* 1981; 141:215-219.
135. Dorn LD, Burgess ES, Dubbert B et al. Psychopathology in patients with endogenous Cushing's syndrome: atypical or melancholic features. *Clin Endocrinol* 1995; 43:433-442.

136. McCord MW, Buatti JM, Fennell EM, et al. Radiotherapy for pituitary adenoma: long-term outcome and sequelae. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39:437-444.
137. Page RC, Hammersley MS, Burke CW, Wass JA. An account of the quality of life of patients after treatment for non-functioning pituitary tumours. *Clin Endocrinol* 1997; 46 (4):401-406.
138. Peace KA, Orme SM, Sebastian JP, et al. The effect of treatment variables on mood and social adjustment in adult patients with pituitary disease. *Clin Endocrinol* 1997; 46:445-450.
139. Grattan-Smith PJ, Morris JG, Shores EA, Batchelor J, Sparks RS. Neuropsychological abnormalities in patients with pituitary tumours. *Acta Neurol Scand* 1992; 86(6):626-631.
140. Guinan EM, Lowy C, Stanhope N, Lewis PD, Kopelman MD. Cognitive effects of pituitary tumours and their treatments: two case studies and an investigation of 90 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65(6):870-876.
141. Noad R, Narayanan KR, Howlett T, Lincoln NB, Page RC. Evaluation of the effect of radiotherapy for pituitary tumours on cognitive function and quality of life. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004; 16(4):233-237.
142. Peace KA, Orme SM, Padayatty SJ, Godfrey HP, Belchetz PE. Cognitive dysfunction in patients with pituitary tumour who have been treated with transfrontal or transsphenoidal surgery or medication. *Clin Endocrinol* 1998; 49(3):391-396.
143. Van Beek AP, van den Bergh AC, van den Berg LM, van den Berg G, Keers JC, Langendijk JA et al. Radiotherapy is not associated with reduced quality of life and cognitive function in patients treated for nonfunctioning pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(4):986-991.
144. Klein M, Reijneveld JC, Heimans JJ. Subjective ratings vs. objective measurement of cognitive function: in regard to Van Beek et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:986-991). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(3):961-962.
145. Folstein MF, Folstein SE et al. Examen cognoscitivo Mini-Mental. Madrid: TEA Ediciones, 2002.
146. Benton AL. Test de Retención visual de Benton, 5ª ed. Madrid: TEA Ediciones, 2002.
147. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. Test de clasificación de tarjetas WISCONSIN, 2ª ed. Madrid: TEA Ediciones, 2001.
148. Goldstein B, Obrzut JE, John C, Ledakis G, Armstrong CL. The impact of frontal and non-frontal brain tumor lesions on Wisconsin Card Sorting Test performance. *Brain Cogn* 2004; 54(2):110-116.
149. Peña-Casanova J. Programa integrado de exploración neuropsicológica "Test Barcelona". Normalidad, Semiología y Patología Neuropsicológicas. Barcelona: Masson, 1991.
150. Robles A, Del Ser T, Alom J, Peña-Casanova J; Grupo Asesor del Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología. Proposal of criteria for clinical diagnosis of mild cognitive impairment, dementia and Alzheimer's disease. *Neurologia* 2002; 17(1):17-32.
151. Wallymahmed ME, Foy P, MacFarlane IA. The quality of life of adults with growth hormone deficiency: comparison with diabetic patients and control subjects. *Clin Endocrinol* 1999; 51(3):333.

152. Baum HB, Katznelson L, Sherman JC, Biller BM, Hayden DL, Klibanski A et al. Effects of physiological growth hormone (GH) therapy on cognition and quality of life in patients with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(9):3184-3189.
153. Malik IA, Foy P, Wallymahmed M, Wilding JP, MacFarlane IA. Assessment of quality of life in adults receiving long-term growth hormone replacement compared to control subjects. *Clin Endocrinol* 2003; 59(1):75-81.
154. Erfurth EM, Bülow B, Svahn-Tapper G, Norrving B, Odh K, Hagmar L et al. Risk factors for cerebrovascular deaths in patients operated and irradiated for pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(11):4892-4899.
155. Pfeifer M, Verhovec R, Zizek B, Prezelj J, Poredos P, Clayton RN. Growth hormone (GH) treatment reverses early atherosclerotic changes in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(2):453-457.
156. Flickinger JC, Nelson PB, Taylor FH, Robinson A. Incidence of cerebral infarction after radiotherapy for pituitary adenoma. *Cancer* 1989; 63(12):2404-2408.
157. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(4):1613-1617.
158. Ayuk J, Stewart PM. Mortality following pituitary radiotherapy. *Pituitary* 2009; 12(1):35-39.
159. Torres IJ, Mundt AJ, Sweeney PJ, Llanes-Macy S, Dunaway L, Macdonald RL et al. A longitudinal neuropsychological study of partial brain radiation in adults with brain tumors. *Neurology* 2003; 60(7):1113-1118.
160. Bonte FJ, Harris TS, Hynan LS, Bigio EH, White CL 3rd. Tc-99m HMPAO SPECT in the differential diagnosis of the dementias with histopathologic confirmation. *Clin Nucl Med* 2006; 31(7):376-378.
161. Dougall NJ, Bruggink S, Ebmeier KP. Systematic review of the diagnostic accuracy of 99mTc-HMPAO-SPECT in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12(6):554-570.
162. Borroni B, Anchisi D, Paghera B, Vicini B, Kerrouche N, Perani D et al. Combined 99mTc-ECD SPECT and neuropsychological studies in MCI for the assessment of conversion to AD. *Neurobiol Aging* 2006; 27(1):24-31.
163. Kawasaki Y. Advance prediction of Mild Cognitive Impairment (MCI) using (99m)Tc-ECD SPECT brain blood flow imaging. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2008; 45(2):202-212.
164. Uchida Y, Minoshima S, Okada S, Kawata T, Ito H. Diagnosis of dementia using perfusion SPECT imaging at the patient's initial visit to a cognitive disorder clinic. *Clin Nucl Med* 2006; 31(12):764-773.
165. Kähkönen M, Harila-Saari A, Metsähonkala L, Korhonen T, Norvasuo-Heilä MK, Minn H et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Cancer* 1999; 35(7):1102-1108.
166. Chang CC, Liu JS, Chang YY, Chang WN, Chen SS, Lee CH. (99m)Tc-ethyl cysteinate dimer brain SPECT findings in early stage of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease patients: a correlation with neuropsychological tests. *Eur J Neurol* 2008; 15(1):61-65.

167. Nobili F, Koulibaly PM, Rodriguez G, Benoit M, Girtler N, Darcourt J et al. 99mTc-HMPAO and 99mTc-ECD brain uptake correlates of verbal memory in Alzheimer's disease. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 51(4):357-363.
168. Siennicki-Lantz A, Lilja B, Elmståhl S. How to interpret differing cerebral blood flow patterns estimated with 99Tcm-HMPAO and 99Tcm-ECD SPET in a healthy population. *Nucl Med Commun* 1999; 20(3):219-226.
169. Martin RC, Sawrie SM, Gilliam FG, Palmer CA, Faught E, Kuzniecky RI et al. Wisconsin Card Sorting performance in patients with temporal lobe epilepsy: clinical and neuroanatomical correlates. *Epilepsia* 2000; 41(12):1626-1632.
170. Yanagihara T. Memory disorders associated with brain tumours, hydrocephalus, and neurosurgical procedures. En: *Memory disorders: Research and clinical practice*. Yanagihar T, RC Petersen eds. New York: Marcel and Dekker, 1991.
171. Armstrong C, Mollman J, Corn BW, Alavi J, Grossman M. Effects of radiation therapy on adult brain behavior: evidence for a rebound phenomenon in a phase 1 trial. *Neurology* 1993; 43(10):1961-1965.
172. Armstrong CL, Stern CH, Corn BW. Memory performance used to detect radiation effects on cognitive functioning. *Appl Neuropsychol* 2001; 8(3):129-139.
173. Grattan-Smith PJ, Morris JG, Langlands AO. Delayed radiation necrosis of the central nervous system in patients irradiated for pituitary tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(10):949-955.
174. Richert S, Strauss A, Fahlbusch R, Oeckler R, von Werder K. Psychopathologic symptoms and personality traits in patients with florid Acromegaly. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1987; 138(3):61-86.
175. Pruessner M, Pruessner JC, Hellhammer DH, Bruce Pike G, Lupien SJ. The associations among hippocampal volume, cortisol reactivity, and memory performance in healthy young men. *Psychiatry Res* 2007; 155(1):1-10.
176. Sale MV, Ridding MC, Nordstrom MA. Cortisol inhibits neuroplasticity induction in human motor cortex. *J Neurosci* 2008; 28(33):8285-8293.
177. Ekstrand J, Hellsten J, Tingström A. Environmental enrichment, exercise and corticosterone affect endothelial cell proliferation in adult rat hippocampus and prefrontal cortex. *Neurosci Lett* 2008; 442(3):203-207.
178. Weiss EK, Krupka N, Bähner F, Both M, Draguhn A. Fast effects of glucocorticoids on memory-related network oscillations in the mouse hippocampus. *J Neuroendocrinol* 2008; 20(5):549-557.
179. Huang CC, Lin HR, Liang YC, Hsu KS. Effects of neonatal corticosteroid treatment on hippocampal synaptic function. *Pediatr Res* 2007; 62(3):267-270.
180. Magri F, Cravello L, Barili L, Sarra S, Cinchetti W, Salmoiraghi F, Micale G, Ferrari E. Stress and dementia: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. 2006 *Aging Clin Exp Res*; 18(2):167-170.
181. Rasmuson S, Andrew R, Näsman B, Seckl JR, Walker BR, Olsson T. Increased glucocorticoid production and altered cortisol metabolism in women with mild to moderate Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2001; 15;49(6):547-552.

182. Ottowitz WE, Dougherty DD, Sirota AD, Niaura R, Rauch SL, Brown WA. Cognitive and affective probes of the HPA axis: a SPECT study. *Brain Cogn* 2004; 54(2):138-140.
183. de Quervain DJ, Henke K, Aerni A, Treyer V, McGaugh JL, Berthold T, Nitsch RM, Buck A, Roozendaal B, Hock C. Glucocorticoid-induced impairment of declarative memory retrieval is associated with reduced blood flow in the medial temporal lobe. *Eur J Neurosci* 2003;17(6):1296-1302.
184. Cunningham-Bussel AC, Root JC, Butler T, Tuescher O, Pan H, Epstein J, Weisholtz DS et al. Diurnal cortisol amplitude and fronto-limbic activity in response to stressful stimuli. *Psychoneuroendocrinology* 2009.
185. Noguchi T. Effects of growth hormone on cerebral development: morphological studies. *Horm Res* 1996; 45(1-2):5-17.
186. Phelps CJ. Pituitary hormones as neurotrophic signals: anomalous hypophysiotrophic neuron differentiation in hypopituitary dwarf mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994; 206(1):6-23.
187. Zearfoss NR, Alarcon JM, Trifilieff P, Kandel E, Richter JD. A molecular circuit composed of CPEB-1 and c-Jun controls growth hormone-mediated synaptic plasticity in the mouse hippocampus. *J Neurosci* 2008; 28(34):8502-8059.
188. Aberg ND, Brywe KG, Isgaard J. Aspects of growth hormone and insulin-like growth factor-I related to neuroprotection, regeneration, and functional plasticity in the adult brain. *Scientific World Journal* 2006; 6:53-80.
189. Muresanu DF, Sharma HS. Chronic hypertension aggravates heat stress induced cognitive dysfunction and brain pathology: an experimental study in the rat, using growth hormone therapy for possible neuroprotection. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1122:1-22.
190. Arwert LI, Veltman DJ, Deijen JB, Lammertsma AA, Jonker C, Drent ML. Memory performance and the growth hormone/insulin-like growth factor axis in elderly: a positron emission tomography study. *Neuroendocrinology* 2005; 81(1):31-40.
191. Creighton WM, van Dam PS, Koppeschaar HP. The role of the somatotrophic system in cognition and other cerebral functions. *Semin Vasc Me* 2004; 4(2):167-172.
192. Ukropec J, Penesová A, Skopková M, Pura M, Vlcek M, Rádiková Z, Imrich R et al. Adipokine protein expression pattern in growth hormone deficiency predisposes to the increased fat cell size and the whole body metabolic derangements. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(6):2255-2262.
193. Sonntag WE, Lynch CD, Cooney PT, Hutchins PM. Decreases in cerebral microvasculature with age are associated with the decline in growth hormone and insulin-like growth factor 1. *Endocrinology* 1997; 138(8):3515-3520.
194. Rosi S, Andres-Mach M, Fishman KM, Levy W, Ferguson RA, Fike JR. Cranial irradiation alters the behaviorally induced immediate-early gene arc (activity-regulated cytoskeleton-associated protein). *Cancer Res* 2008; 1;68(23):9763-9770.
195. Armstrong CL, Gyato K, Awadalla AW, Lustig R, Tochner ZA. A critical review of the clinical effects of therapeutic irradiation damage to the brain: the roots of controversy. *Neuropsychol Rev* 2004; 14(1):65-86.
196. Monje M. Cranial radiation therapy and damage to hippocampal neurogenesis. *Dev Disabil Res Rev* 2008; 14(3):238-242.



197. Dietrich J, Monje M, Wefel J, Meyers C. Clinical Patterns and Biological Correlates of Cognitive Dysfunction Associated with Cancer Therapy. *Oncologist* 2008; 13(12):1285-1295.
198. Hellström NA, Björk-Eriksson T, Blomgren K, Kuhn HG. Differential recovery of neural stem cells in the subventricular zone and dentate gyrus after ionizing radiation. *Stem Cells* 2008; 4.
199. Tuvnes FA, Steffenach HA, Murison R, Moser MB, Moser EI. Selective hippocampal lesions do not increase adrenocortical activity. *J Neurosci* 2003; 23(10):4345-4354.
200. Naylor AS, Bull C, Nilsson MK, Zhu C, Björk-Eriksson T, Eriksson PS et al. Voluntary running rescues adult hippocampal neurogenesis after irradiation of the young mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(38):14632-14637.
201. Ramón y Cajal S. Structure and connections of neurons. *Bull Los Angel Neuro Soc* 1952; 17(1-2):5-46.
202. Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973; 232(2):331-356.
203. Morris RG, Anderson E, Lynch GS, Baudry M. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature* 1986; 319(6056):774-776.
204. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993; 361(6407):313-319.
205. Hallbergson AF, Gnatenco C, Peterson DA. Neurogenesis and brain injury: managing a renewable resource for repair. *Clin Invest* 2003; 112(8):1128-1133.
206. Ma DK, Jang MH, Guo JU, Kitabatake Y, Chang ML, Pow-Anpongkul N et al. Neuronal Activity-Induced Gadd45b Promotes Epigenetic DNA Demethylation and Adult Neurogenesis. *Science* 2009.
207. Robbins ME, Payne V, Tommasi E, Diz DI, Hsu FC, Brown WR, Wheeler KT, Olson J, Zhao W. The At(1) Receptor Antagonist, L-158,809, Prevents Or Ameliorates Fractionated Whole-Brain Irradiation-Induced Cognitive Impairment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(2):499-505.
208. Butler JM Jr, Case LD, Atkins J, Frizzell B, Sanders G, Griffin P et al. A phase III, double-blind, placebo-controlled prospective randomized clinical trial of d-threo-methylphenidate HCl in brain tumor patients receiving radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(5):1496-1501.
209. Hahn CA, Zhou SM, Raynor R, Tisch A, Light K, Shafman T et al. Dose-Dependent Effects of Radiation Therapy on Cerebral Blood Flow, Metabolism, and Neurocognitive Dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 26.